

Année ~~1970~~ 1971

T H E S E

14
N°

Pour le

D O C T O R A T E N M E D E C I N E

(Diplôme d'Etat)

PAR

Françoise GUYADER née COUADE

le 7 Mars 1945 à PARIS

Présentée et soutenue publiquement le

1971

L E S Y N D R O M E N E P H R O T I Q U E I D I O P A T H I Q U E

A

L E S I O N S G L O M E R U L A I R E S S E G M E N T A I R E S E T F O C A L E S

(Etude de 22 cas d'adultes)

Président : M. J. CROSNIER, Professeur

Année ~~1970~~ 1971

T H E S E

N°

Pour le
D O C T O R A T E N M E D E C I N E
(Diplôme d'Etat)

P A R

Françoise GUYADER née COUADE

le 7 mars 1945 à PARIS

Présentée et soutenue publiquement le

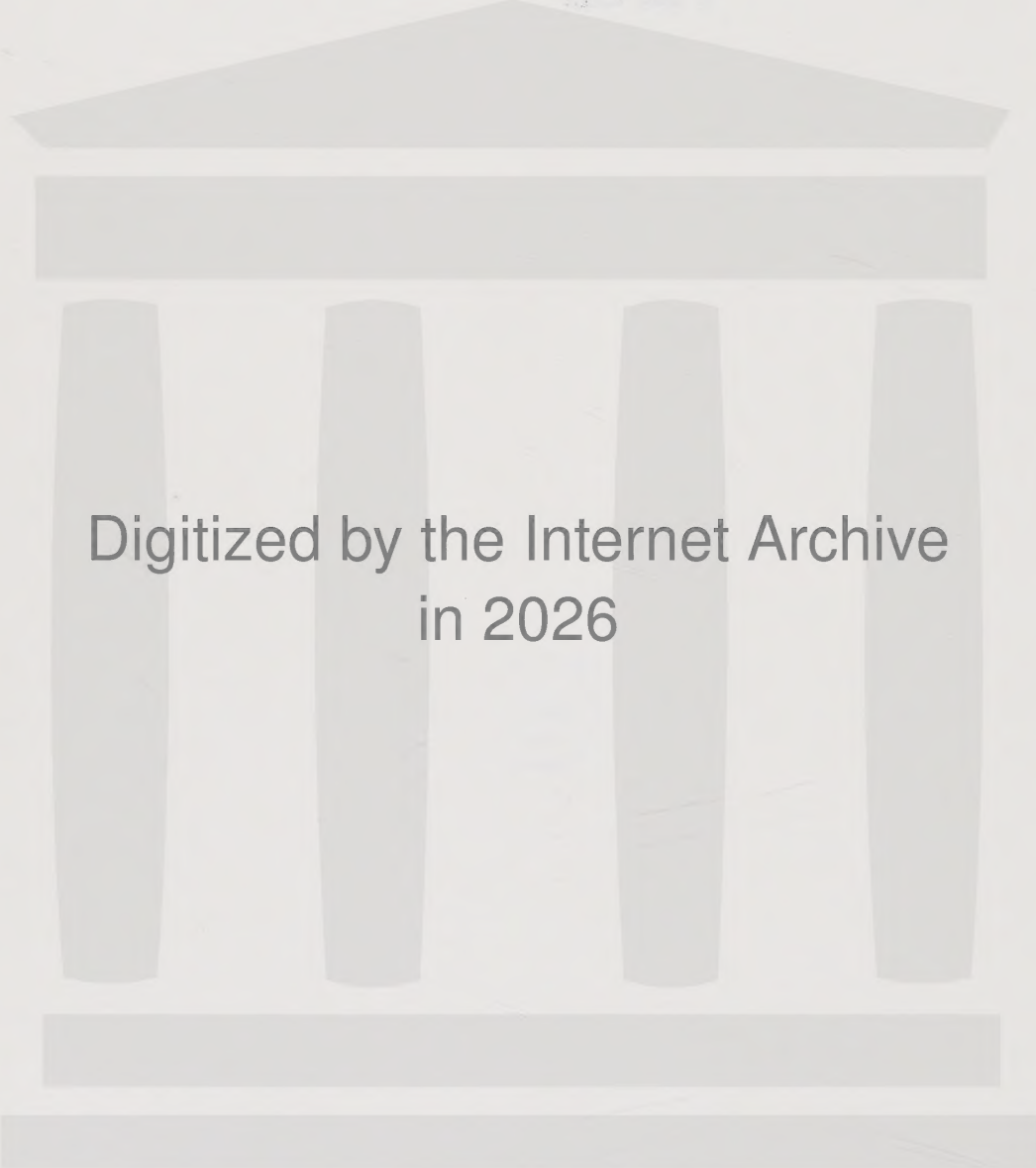
L E S Y N D R O M E N E P H R O T I Q U E I D I O P A T H I Q U E
A
L E S I O N S G L O M E R U L A I R E S S E G M E N T A I R E S E T F O C A L E S
(Etude de 22 cas d'adultes)

Président : M. J. CROSNIER, Professeur



A tous les miens,

A mes amis



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41556004_0024

A Monsieur le Professeur CROSNIER

qui a bien voulu présider cette thèse;

qu'il trouve ici l'expression de ma profonde gratitude

A Monsieur le Professeur HAMBURGER

En témoignage de ma reconnaissance,
de mon admiration,
et de mon respectueux attachement.

A Madame HINGLAIS

qui m'inspira le sujet de cette thèse,
et dont la collaboration me fut précieuse.

En témoignage de ma gratitude.

A mes Maîtres d'Externat dans les Hôpitaux de Paris

Monsieur le Docteur LAZARD

Monsieur le Professeur CAUCHOIX

Monsieur le Professeur FRITEL

Monsieur le Professeur HAMBURGER

Monsieur le Professeur LUBETZKI

INTRODUCTION

Le terme de nephrose est resté longtemps imprécis désignant seulement le caractère dégénératif des lésions associées au syndrome clinique : oedèmes, protéinurie.

L'étude de l'histologie rénale est en effet demeurée longtemps limitée aux pièces d'autopsies sur lesquelles les lésions apparaissent le plus souvent diffuses.

En 1951, l'introduction par BURN et IVERSEN de la biopsie rénale a permis l'étude des lésions précoces et l'individualisation des néphropathies englobées sous le terme de néphrose.

La microscopie électronique puis l'immunofluorescence ont apporté une analyse plus fine encore des lésions glomérulaires en particulier des lésions focales.

La pratique des biopsies sériées, au cours de ces dernières années, a montré qu'une hyalinose glomérulaire segmentaire et focale pouvait apparaître au cours de la "nephrose lipoïdique" à lésions glomérulaires minimales. Cette lésion et les caractères cliniques qui l'accompagnent, ont été étudiés récemment chez l'enfant. Notre propos portera sur son aspect morphologique et clinique chez l'adulte. Pour cela, nous avons étudié en détail 22 cas de syndrome néphrotique idiopathique de l'adulte que nous avons confrontés à l'étude de 16 cas d'enfants chez qui les mêmes lésions ont été observées, et, afin d'envisager cette lésion dans un cadre clinique, à 36 cas de syndrome néphrotique idiopathique de l'adulte présentant seulement des lésions glomérulaires minimales.

PLAN

I. Matériel et Méthodes

- Critères cliniques
- Techniques d'étude morphologique

II. Description morphologique de la hyalinose glomérulaire segmentaire et focale

- Microscopie optique
- Microscopie électronique
- Immunofluorescence

III. Analyse clinique de nos observations

IV. Résultats morphologiques et corrélations anatomo-cliniques

V. Etude de 16 cas d'enfants présentant un syndrome néphrotique à lésions glomérulaires segmentaires.

Comparaison avec l'adulte

VI. Comparaison avec le syndrome néphrotique idiopathique à lésions glomérulaires minimales de l'adulte. Etude de 36 cas.

VII. Discussion

VIII Conclusion.

I-MATERIEL ET METHODES

De 1957 à 1967 l'étude des biopsies rénales pratiquées à la clinique néphrologique de l'Hôpital Necker, dans le cadre du syndrome néphrotique idiopathique de l'adulte et de l'enfant a montré l'existence de 73 cas de syndromes néphrotiques à lésions glomérulaires minimales et de 40 cas de syndromes néphrotiques à lésions glomérulaires segmentaires.

I. Critères cliniques.

Notre étude porte sur 22 cas de syndrome néphrotique à lésions glomérulaires segmentaires de l'adulte. La 15ème année a été prise comme limite entre l'adulte et l'enfant.

La définition du syndrome néphrotique adoptée ici est celle préconisée par le Professeur J. HAMBURGER : elle est basée sur des critères strictement biologiques

1°) l'existence d'une protéinurie supérieure à 3g/24h

2°) une baisse des protéines plasmatiques totales au-dessous de 60g/l - la fraction de l'albumine étant inférieure à 30g/l.

Nous avons étudié également d'autres caractéristiques biologiques ou cliniques du syndrome néphrotique : l'élévation des γ_2 globulines, la diminution des globulines à l'électrophorèse sanguine - l'élévation de la lipémie et de la cholestérolémie - l'existence d'oedèmes.

Au cours de l'évolution nous avons distingué les rémissions complètes des rémissions partielles. Nous emploierons le terme de rémission partielle chaque fois qu'une réduction importante de la protéinurie (< 1g/24h) a été obtenue avec corrections des autres perturbations biologiques. Le terme de rémission complète implique l'absence totale de protéines dans les urines.

Nous avons employé le terme d'insuffisance rénale chaque

fois que les clearances de l'urée et de la créatinine se sont avérées être diminuées de moitié.

II. Techniques d'étude morphologique.

Nous avons étudié pour ces 22 malades, 29 biopsies et deux pièces de néphrectomie. En effet, pour 6 malades nous possédons des documents itératifs : l'un d'eux a eu trois biopsies - trois autres ont eu deux biopsies, les deux derniers ont eu 2 biopsies puis une néphrectomie faite en cours de transplantation rénale.

Les biopsies ont été prélevées par voie chirurgicale avec l'aiguille à ponction biopsie de Ducrot-Montera.

Les prélèvements destinés à la microscopie optique ont été fixés dans une solution de Bouin alcoolique (Dubosq-Brasil) - Les coupes ont été colorées par la technique trichromique de Masson (vert lumière), par le réactif de Schill après oxydation periodique (réaction PAS de Hotckin Mac Manus) et par l'argent selon la technique de Jones.

Dix biopsies ont été étudiées en microscopie électronique par Madame HINGLAIS à raison de 5 à 6 glomérules par biopsie. Les prélèvements destinés à la microscopie électronique ont été fixés dans une solution d'acide osmique à 1% avec un tampon Veronal (tampon Polade) ou phosphate, à PH 7,4. Les blocs ont été inclus dans l'Epon 812, selon la technique de Luft, les coupes fines ont été imprégnées d'une part par l'acétate d'urane, d'autre part par une solution d'argentométhénamine après oxydation periodique selon la méthode de Mocat. Plusieurs rubans de chaque série de coupes fines colorées par l'argent ont été relevés à part et montés entre lame et lamelle pour l'examen au microscope optique.

Cette technique permet une bonne analyse topographique des lésions et à l'aide de coupes sériées de plusieurs glomérules il est possible de reconstituer l'aspect réel des lésions en trois dimensions.

Les pièces de néphrectomies ont été fixées dans le formol à 12%.

L'examen en immunofluorescence des biopsies a été fait

par le Docteur BERGER sur des fragments à part congelés immédiatement dans l'isopentthane refroidi par l'azote liquide.

II - DESCRIPTION MORPHOLOGIQUE DE LA HYALINOSE SEGMENTAIRE ET FOCALE

L'étude des biopsies a montré à côté des glomérules présentant une lésion segmentaire, l'existence de glomérules optiquement sains d'où le terme de lésions focales. Ce caractère explique la possibilité d'erreurs diagnostiques par défaut et la caractéristique relative des corrélations anatomo-cliniques que nous avons essayé d'établir le prélèvement ayant pu concerner un fragment de parenchyme moins atteint ou dépourvu de lésions.

Nous décrivons ici les caractéristiques morphologiques de la lésion segmentaire. Les résultats de nos biopsies seront étudiés ultérieurement.

1°) la lésion glomérulaire segmentaire

a - Microscopie optique

La lésion est segmentaire c'est-à-dire que quelle que soit sa taille, une partie du flocculus glomérulaire conserve une structure normale, elle prédomine à l'extrémité d'un lobule, elle est constituée : par des dépôts anormaux et par une synéchie à la capsule de Bowmann. Un troisième élément négatif très important est l'absence de prolifération des cellules endocapillaires. D'autres aspects pathologiques sont assez fréquemment associés à ces caractères fondamentaux, ce sont d'une part l'existence de dépôts membranoides endocapillaires autour des dépôts, d'autre part la présence de lipophages au sein même de la lésion.

1°) Les dépôts anormaux :

Ce sont de larges plages arrondies d'une substance homogène et réfringente, colorées intensément par le vert lumière et l'éosine, rose pâle au P.A.S., bistres sur les imprégnations argentiques. Ces plages de substance dite "fibrinoïde" sont situées à l'intérieur de la membrane basale des anses capillaires atteintes dont la lumière a disparu soit par l'obstruction causée par ces dépôts anormaux soit par collapsus de toutes les anses avoisinantes. Ce phénomène

joint à l'absence de prolifération cellulaire donne à cette lésion un caractère rétractile. Ces dépôts se trouvent ainsi enchassés dans un matériel membranoïde peu cellulaire et qui remonte plus ou moins vers le pôle vasculaire du floculus selon l'étendue ou l'ancienneté de la lésion. Au contact de ces dépôts fibrinoïdes se trouvent fréquemment des cellules spumeuses au cytoplasme bourré de vacuoles claires lui donnant un aspect réticulé. Ces cellules dites lipophages sont endocapillaires.

2°) la synéchie

Les plages sont soudées étroitement à la capsule de Bowman par une synéchie floculo-capsulaire. Elle est faite d'une substance d'aspect hyalin, homogène, colorée au trichrome en un vert très pâle qui contraste fortement avec la coloration vert intense des dépôts sous-jacents.

Cette lésion est acellulaire ce qui la différencie des croissants fibro-cellulaires habituellement rencontrés dans d'autres types de lésions glomérulaires segmentaires.

b - Microscopie électronique

L'étude des biopsies en microscopie électronique faite par Madame HINGLAIS, précise la structure fine de cette lésion segmentaire.

1°) Les dépôts

Les anses capillaires atteintes sont comblées par de vastes dépôts finement grenuleux, plus denses aux électrons avec les imprégnations métalliques habituelles (urane ou plomb) que la membrane basale.

Après imprégnations argentiques ces dépôts sont au contraire moins argyrophiles que la membrane basale. Les dépôts peuvent être dans certains cas troués de vacuoles claires entourées d'une membrane plus ou moins distincte. La lumière capillaire a disparu sur la majorité des aspects observés. La substance anormale se trouve donc d'un côté cerné directement par la membrane basale de l'anse

capillaire dont l'aspect n'est généralement pas modifié. Vers la région axiale de l'anse, la substance repose sur le cytoplasme des cellules sous-jacentes dont le nombre n'est pas augmenté et dont la nature endothéliale ou intercapillaire est difficilement reconnaissable. Ces cellules ont soit un cytoplasme peu différencié, assez pauvre en organites cytoplasmiques, parfois discrètement fibrillaire en périphérie, soit un cytoplasme profondément transformé par la présence de nombreuses vacuoles souvent volumineuses constituées d'un centre vide de substance entouré d'une capsule extrêmement dense aux électrons aux contours intérieurs irréguliers. Ces inclusions correspondent à une surcharge du cytoplasme en graisses. Au maximum, lorsque tout le cytoplasme est véritablement boursoufflé par la présence de ces vacuoles contigues les unes aux autres se trouve réalisée la cellule spumeuse ou lipophage, signalée en microscopie optique, au contact des dépôts. Lorsque la lésion est plus évoluée, on constate une augmentation du matériel membranoïde qui entoure les cellules mésangiales. La lésion atteint une portion plus grande du lobule et remonte vers le pôle vasculaire.

2°) La synéchie

En regard des anses capillaires remplies par ces dépôts l'espace urinaire est toujours très modifié. Lorsque la lésion est importante, cette modification s'étend généralement jusqu'à la capsule de Bowmann; lorsque la lésion est plus discrète ou lorsque le plan de coupe passe aux confins d'une lésion volumineuse, cette modification n'intéresse que le voisinage immédiat du dépôt.

Le versant épithélial de la membrane basale est deshabité de son revêtement épithélial et se trouve recouvert d'un matériel de type membranoïde, peu dense aux électrons, d'aspect réticulé. Cette substance est argyrophile. Sa texture est homogène et ne montre ni structures fibrillaires ni collagène.

Des aspects fibrillaires peuvent cependant se rencontrer dans des lésions très évoluées et à proximité de la capsule de Bowmann.

Au sein de cette substance réticulée on constate une disparition des cellules épithéliales. Sur certains plans de coupe pas-

sant par les bords de la synéchie on peut remarquer des travées membranoïdes qui s'insinuent entre les cellules épithéliales dont le cytoplasme perd sa différenciation propre.

Lorsque la lésion est volumineuse, il est difficile de reconnaître la membrane basale initiale à la frontière entre dépôt et synéchie.

c - Etude en microscopie optique des coupes incluses pour la microscopie électronique.

L'étude à l'objectif à immersion en microscopie optique des coupes fines sériées de microscopie électronique imprégnées par l'argent a permis de préciser la topographie réelle de cette synéchie :

a - la synéchie se développe pratiquement toujours sur une anse capillaire dont la lumière a disparu

b - lorsque la lésion est volumineuse la substance membranoïde enveloppe tous les replis du lobule sous-jacent obstrué par les dépôts et les relie à la capsule de Bowmann

c - lorsque la lésion est plus petite, la synéchie peut-être elle-même recouverte d'une couronne de cellules épithéliales délimitant un espace urinaire encore perméable. Parfois, sur des plans de coupes ultérieurs, on constate la normalisation des anses capillaires et la disparition de la synéchie.

Enfin, l'étude des coupes sériées a montré la possibilité d'une atteinte multifocale apparaissant à des niveaux différents. Ces lésions sont indépendantes les unes des autres. Leur élargissement entraîne la formation du pain à cacheter.

d - Immunofluorescence

Quatre des biopsies ont été étudiées par J. BERGER en immunofluorescence. La lésion segmentaire fixe essentiellement les sérums anti IgM et anti β_1 C globuline. La fixation de sérum anti IgG est moins fréquente. Les sérums anti IgA et anti-fibrinogène se fixent plus faiblement.

Les glomérules ne fixent aucun sérum en dehors des lésions segmentaires.

III. ANALYSE CLINIQUE DE NOS OBSERVATIONS

Nous étudions ici sur le plan clinique, biologique évolutif et thérapeutique 22 cas d'adulte ayant présenté au cours d'un syndrome néphrotique idiopathique une hyalinose segmentaire et focale des glomérules.

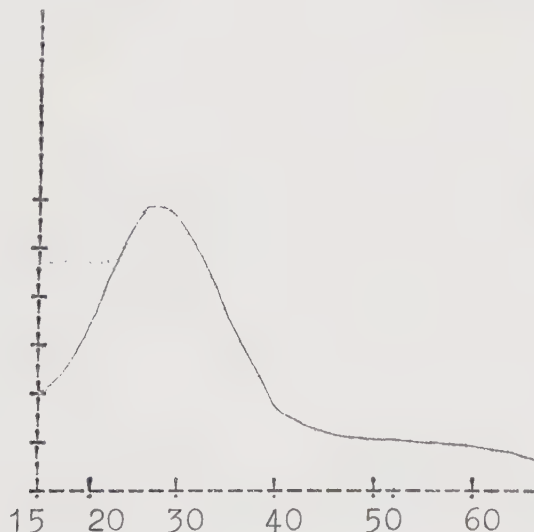
I. Données étiologiques générales

a - sexe

Parmi les 22 cas étudiés, nous avons 11 femmes et 11 hommes.

b - âge

Les âges de début connu de la maladie rénale sont très variables allant de 15 à 64 ans avec une fréquence maximum autour de 23 ans. La moyenne générale étant de 28 ans.



c - antécédents

Nous étudierons successivement les antécédents familiaux et personnels.

1- antécédents familiaux

Une fois seulement des antécédents de maladie rénale

ont été retrouvés (observation 5) : deux frères atteints de néphropathie non précisée.

2- antécédents personnels

- quatre fois on a la notion d'angines fréquentes dans l'enfance
- un malade a des antécédents de tuberculose pulmonaire.
-
- dans le mois précédent le syndrome néphrotique deux malades ont eu une angine. Le dosage des ASLO était négatif. Trois malades ont eu une rhino-pharyngite

3- état rénal avant l'apparition du syndrome néphrotique

- quatre de nos malades ont eu une recherche de protéinurie négative un an auparavant (obs. 2 - 8 - 11 - 22)
- trois malades ont eu une protéinurie nulle dans la dizaine d'années précédentes (obs. 4 - 17 - 18)
- chez onze malades nous n'avons retrouvé aucun renseignement sur l'état des fonctions rénales avant le début connu de la maladie.
- deux de nos cas ont eu dans l'enfance, l'un une protéinurie transitoire treize ans avant le début du syndrome néphrotique, l'autre des oedèmes fugaces neuf ans auparavant. Nous les avons néanmoins conservé dans notre étude clinique de l'adulte, étant donné le peu de renseignements précis que nous possédons sur ces épisodes et le grand laps de temps qui les séparent du début du syndrome néphrotique.
- chez une malade on connaît l'existence d'une protéinurie au cours d'une seconde et dernière grossesse. Cette protéinurie a ensuite disparu.
- enfin un dernier malade aurait eu une protéinurie avec des oedèmes deux ans avant le début du syndrome néphrotique à l'occasion d'une grève de la faim.

II. Le syndrome néphrotique

L'apparition d'oedèmes a le plus souvent inauguré la maladie.

Quatre fois cependant la protéinurie a été retrouvée isolée au début : trois fois à l'occasion d'examen systématique une fois à l'occasion de cystite.

Cette protéinurie a été suivie en moins de trois mois de l'apparition d'oedèmes sauf dans un cas (Obs. 5) où la protéinurie ne s'est accompagnée d'oedèmes que quatre ans plus tard.

Nous étudierons successivement les différents symptômes du syndrome néphrotique - au cours de la première poussée
- au cours de l'évolution

a - les oedèmes

- Ils sont constants lors de la première poussée sauf dans un cas (obs 5 déjà citée)

Dans 17 cas ce sont des oedèmes modérés, infiltrant les chevilles et les paupières.

Quatre fois ils sont importants réalisant une fois un anasarque.

- Au cours de l'évolution :

ils ont régressé spontanément ou sous traitement diurétique dans 14 cas.

trois fois ils ont persisté durant toute l'évolution

cinq fois ils se sont accompagnés d'épanchements des serreuses, le plus souvent sous forme d'ascite réalisant trois fois un tableau d'anasarque.

b - les signes biologiques

Ils ne sont pas toujours tous connus lors de la première poussée, neuf malades n'ayant pas été vu dans le service au début de leur maladie.

1°) Protéinurie

Dans vingt et un cas elle est supérieure à 4 g/24h

au début de la maladie (le taux exact n'est pas précisé pour l'observation 5) supérieure à 10g dans 7 cas

Au cours de l'évolution elle a été retrouvée à des chiffres variables allant de 2,5 g/24h à 18 g/24 h.

2°) Protidémie

Dans quinze cas elle est inférieure à 60 g/l. Le chiffre minimum observé étant de 38 g/l, 10 fois inférieure à 50 g/l. Elle est abaissée modérément dans deux cas : 65 g/l ; elle n'est pas précisée exactement dans cinq cas.

L'électrophorèse des protides sanguines n'est connue que 12 fois au cours de la première poussée.

Elle montre constamment une franche hypoalbuminémie de 30 g/l à 5 g/l (obs. 18), une augmentation du taux des 2 globulines de 10 à 40% des protides totaux, une diminution des globulines qui sont inférieurs à 12% dans 7 cas.

Le taux de la protidémie au cours de l'évolution est évidemment fonction des remissions. En dehors de celles-ci, la protidémie est restée inférieure à 60 g/l dans 20 cas.

3°) Lipémie

Le chiffre de lipémie n'est pas connu lors de la première poussée dans 10 cas.

- 6 fois il est compris entre 8 et 15 g/l
- 5 fois il est supérieur à 15 g/l
- 2 fois il est normal.

Au cours de l'évolution des dosages ont été pratiqués assez irrégulièrement. L'hyperlipémie est apparue cependant de façon relativement constante. Dans 16 cas en effet, elle varie entre 10 et 30 g/l

La cholestérolémie est apparue augmentée de façon moins constante. Elle est supérieure à 5g/l dans 7 cas.

En bref, rien de caractéristique en ce qui concerne les signes habituels du syndrome néphrotique, par contre, l'étude des signes associés semble très importante.

c - signes associés

Le syndrome néphrotique de ces 22 cas est rarement pur.

1°) L'hématurie

Au cours de la première poussée, six cas seulement n'ont jamais eu d'hématurie (Obs. 1 - 2 - 14 - 16 - 20 - 21)

Celle-ci est d'ailleurs présente aux examens suivants dans trois cas (Obs. 1 - 14 - 21).

Nous indiquons les chiffres maxima trouvés pour chaque malade au cours de l'évolution.

- une fois égale à 5000 (obs. 7)
- une fois comprise entre 5 et 10 000 (obs. 10)
- onze fois entre 10 000 et 100 000 (Obs. 1-4-5-6-8-9-11-13-19-21-22)
- six fois supérieure à 100.000 (Obs. 3-12-14-15-17-18)

Cette hématurie est intermittente dans neuf cas (obs. 1-3 - 4 - 5 - 7 - 8 - 10 - 13 - 17),

permanente, retrouvée à chaque examen dans dix cas (obs. 6 - 9 - 11 - 12 - 14 - 15 - 18 - 19 - 21 - 22)
 toujours supérieure à 10 000 hématies minute , pouvant atteinte 1 million - 1 fois (obs. 15)

2°) La pression artérielle

Au cours de la première poussée, la tension artérielle est connue dans 15 cas où elle est normale sauf deux fois (obs. 10 - 13) - on retrouve des chiffres modérément élevés.

Dans un cas, cette hypertension modérée a regressé rapidement (obs. 13), dans l'autre elle a persisté tout au long de l'évolution (obs. 10)

Au cours de l'évolution on a vu apparaître une hypertension artérielle dans 7 cas (obs; 2-4-5-7-14-15-22) une fois en moins de six mois (22), pour les six autres après 2 à 17 ans d'évolution; ces cas étant des sujets relativement jeunes, le plus âgé a 45 ans au moment de l'apparition de l'hypertension.

Dans cinq cas sur sept, cette hypertension accompagnait une insuffisance rénale.

3°) La fonction rénale

Lors de la première poussée le dosage de l'azotémie est connue dans 19 cas. Ce dosage de l'azotémie est complété par une étude des clearances de l'urée et de la créatinine, moins fréquemment par l'étude de l'élimination de la PSP.

12 fois la fonction rénale est tout à fait normale

6 fois le taux d'urée atteint ou dépasse 50 cg/l avec des clearances de l'urée diminuée 30 à 20 ml/mn (obs. 1-2-9-15-17-22). Ces chiffres ont été transitoires, traduisant une poussée d'insuffisance rénale fonctionnelle dans trois cas (Obs. 1-15-17)

1 fois cette altération de la fonction rénale est restée constante mais modérée durant toute l'évolution (Obs. 9)

2 fois ces chiffres annonçaient le début d'une insuffisance rénale irréversible. (Obs. 2 - 22)

Au cours de l'évolution nous étudierons plus particulièrement 10 cas ayant évolué vers l'insuffisance rénale majeure. (Obs. 2-3-5-6-11-14-15-19-21-22).

III. Thérapeutique

Nous n'étudierons pas les traitements symptomatiques comportant les prescriptions diététiques, l'antibiothérapie et éventuellement les diurétiques.

Nous analyserons les résultats des traitements corticoïdes ou immunosuppresseurs qui ont été appliqués à 19 de nos malades.

Trois cas n'ont pas été traités ou l'ont été de façon non significative.

1°) La corticothérapie

Dix sept malades ont été traités par corticothérapie toujours sous forme de Prédnisone - deux fois celle-ci a été relayée par une brève cure de Betnesol.

La posologie n'est pas uniforme, nous avons choisi pour plus de facilité les dénominations suivantes :

- doses faibles c'est à dire inférieures à 0,6 mg/kg
- doses moyennes comprises entre 0,6 et 1 mg/kg
- doses fortes c'est à dire supérieures ou égales à 1 mg/kg.

La durée du traitement quel que soit la posologie a toujours été de trois mois au moins à un an et dix mois de traitement continu au plus.

2°) La chimiothérapie

Les drogues immunosuppressives ont été utilisées 9 fois.

- Dans 8 cas elles ont été prescrites à la suite d'un traitement corticoïde; dans un cas à la suite d'une cure de Plaquenil.

Deux drogues ont été essentiellement utilisées :

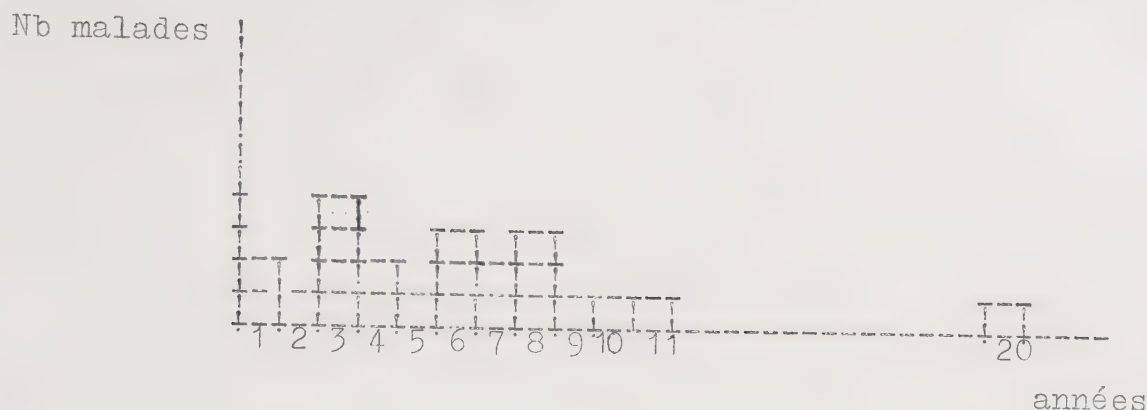
- Le Purinethol à une dose supérieure ou égale à 1mg/kg
(six fois)
- Le Chloraminophène à une dose inférieure ou égale à 0,2 mg/kg (4 fois)
- La Caryolysine a été utilisée une fois
- deux fois le Purinethol et le Chloraminophène ont été prescrits simultanément.

Les résultats du traitement seront rapportés avec l'étude évolutive de nos cas.

Nous avons considéré qu'un malade traité par corticothérapie pendant trois mois sans qu'apparaisse aucune modification des signes biologiques était corticorésistant.

IV - Evolution

1°) Durée d'évolution connue



La durée d'évolution connue est de 7 mois, malade décédée d'un accident intercurrent, à 20 ans.

2°) Evolution globale.

D'après les données cliniques et biologiques connues aux derniers examens nous avons individualisé quatre groupe de malades

- 1°) évolution vers la rémission complète
- 2°) persistance d'une protéinurie
- 3°) persistance du syndrome néphrotique
- 4°) insuffisance rénale.

1 - Cinq malades ont évolué vers la rémission complète confirmée par un recul de 1 à 4 ans (Obs. 1-4-15-17-18)

. Cette évolution a été entrecoupée de rechutes pour trois d'entre eux

. une hématurie s'est toujours associée au syndrome néphrotique franc. Elle a dépassé 60 000H' pour deux malades, avec un caractère permanent pour l'un d'eux.

. une hypertension artérielle isolée est apparue dans un cas après cinq ans d'évolution de la maladie (obs. 4)

. il n'existe aucune altération de la fonction rénale aux derniers examens.

2 - Quatre malades gardent une protéinurie isolée depuis 3 ans et demi à six ans et demi (Obs. 7-9-12-20)

- l'un d'eux a connu plusieurs rémissions partielles suivies de rechutes
- au syndrome néphrotique franc s'est associé pour deux d'entre eux une hématurie permanente supérieure à 25 000 H'
- un malade a une hypertension artérielle apparue huit ans après le début de l'évolution
- la fonction rénale est normale pour ces quatre cas aux derniers examens.

- 3 - Trois malades restent en syndrome néphrotique après 3 - 7 - et 8 ans d'évolution (Obs. 8 - 10 - 16)
- deux d'entre eux ont cependant eu des rémissions partielles
 - le syndrome néphrotique franc s'est accompagné d'une hématurie modérée (7 000 à 20 000) et intermittente pour deux cas
 - une tendance hypertensive a été notée tout au long de l'évolution pour l'un d'eux : homme de 52 ans
 - il n'existe pas d'altération de la fonction rénale pour ces trois malades.

4 - Dix malades ont évolué vers l'insuffisance rénale majeure (obs. 2 - 3 - 5 - 6 - 11 - 14 - 15 - 19 - 21 - 22)

- pour six d'entre eux cette évolution s'est faite en moins de trois ans. Pour les trois autres, l'insuffisance rénale est apparue 7 à 18 ans après le début de la maladie
- aucun n'a connu de rémission
- une hématurie permanente et supérieure 10 000 a accompagné le syndrome néphrotique dans 7 cas.
- une fois l'hématurie, intermittente, a dépassé 100 000 H'
- un malade a eu une protéinurie isolée, importante pendant quatre ans avant le début du syndrome néphrotique. (obs. 5)
- cette insuffisance rénale s'est accompagnée d'une hypertension artérielle dans 5 cas.

Actuellement : quatre sont décédés (l'un d'accident intercurrent : P.A.H.)

trois sont traités par hémodialyse

Tableau récapitulatif

Insuffisance rénale Protéinurie isolée

Syndrôme néphrotique Rémission complète

3°) Résultats en fonction du traitement

a - Résultats de la corticothérapie

Dix sept malades ont reçu un traitement corticoïde avec des résultats très variables; nous avons étudié ceux-ci en fonction de la posologie.

1- Doses faibles cinq malades ont reçu des doses faibles par cure de 3 mois à un an (obs. 1-4-8-10-11). Ce traitement a entraîné : - rémission complète deux cas

l'un d'entre eux est discutable ayant été perdu de vue pendant cinq ans

l'autre est en rémission depuis 4 ans après avoir fait trois rechutes corticosensibles.

- syndrôme néphrotique persistant : deux cas après 3 à 7 ans d'évolution malgré des rémissions partielles

- insuffisance rénale : 1 cas après trois ans de syndrome néphrotique sans rémission.

Trois malades sur cinq ont donc été corticorésistants aux doses administrées.

2- Doses moyennes

Six malades ont reçu des doses moyennes par cure de 3 à 14 mois. Un cas cependant n'a reçu ces doses que durant un mois suivi de dix mois de corticothérapie à doses faibles (obs. 2-6-12-16-19-21).

Les résultats sont les suivants :

- rémission partielle ou protéinurie minime isolée : 1 cas

Cette rémission est apparue spontanément après l'échec de 10 mois de corticothérapie. Elle persiste depuis quatre ans.

- syndrome néphrotique persistant : un cas - après une évolution de quatre ans sans aucune rémission

- insuffisance rénale : quatre cas. Deux ont évolué en moins de trois ans, les deux autres après 7 à 9 ans de syndrome néphrotique sans aucune rémission.

Aucun des six malades traités par des doses moyennes n'a donc été cortico-sensible.

3- Doses fortes

Six malades ont reçu des doses fortes par cure de 3 à 9 mois, le plus souvent suivie d'un traitement d'entretien.

Un malade n'a eu qu'un mois de doses fortes suivi de 20 mois de corticothérapie à doses faibles associée à une drogue immunosuppressive. (obs. 7-13-14-15-17-18). Les résultats sont les suivants : rémission complète : 3 cas malgré une rechute pour l'un d'eux. Recul malheureusement trop bref : 1 an

- rémission partielle : 1 cas

Après échec du traitement la rémission est apparue spontanément au bout de quatre ans de syndrome néphrotique. Elle persiste depuis quatre ans.

- insuffisance rénale : 2 cas ont évolué sans aucune rémission en 9 mois et 2 ans 1/2 vers l'insuffisance rénale.

Trois malades sur six traités à fortes doses de corticoïdes ont donc réagi au traitement.

Tableau récapitulatif

16 cas analysés	Rémission complète	Protéinurie isolée	Syndrôme : néphrotique	Insuffisance rénale
Doses faibles (4)	1		2	1
Doses moyennes (6)		1	1	4
Doses fortes (6)	3	1		2

Ce tableau montre le peu de résultats obtenus par la corticothérapie en particulier pour des doses inférieures à 1mg/kg.

b - Le traitement immunosuppresseur :

Les immunosuppresseurs ont été utilisés chez neuf malades.

1°) Dans cinq cas corticorésistants : (obs. 2-14-15-16-21)
4 fois ils ont été employés en association avec la cortico-thérapie ;
à la suite de celle-ci : une fois, par cure de 10 jours à un an et
dix mois. Sans aucun résultat.

2°) Chez deux malades corticosensibles, les immunosuppresseurs
ont été utilisés pour renforcer l'action de la corticothérapie et
comme traitement d'une rechute dans un cas (obs. 17-18)

Ces deux malades sont en rémission complète.

3°) Deux malades n'ont pas reçu de corticothérapie significa-
tive (obs. 20-22)

Les immunosuppresseurs ont donné les résultats suivants :

- rémission partielle : un cas

- échec : un cas ; traitement mal supporté et évolution vers
l'insuffisance rénale.

Tableau : Résultats en fonction de la corticosensibilité

9 cas	Cortico- résistant	Cortico- sensible à rechute	Pas de corti- co-thérapie
Rémission complète		2	
Rémission partielle			1
Syndrôme néphrotique	1		
Insuffisance rénale	4		1

La chimiothérapie n'a donc apporté aucune amélioration chez les malades cortico-résistants quelle que soit la durée du traitement.

Par contre, elle a une action favorable en cas de syndrome néphrotique cortico-sensible à rechute.

c - Malades non traités

Trois malades n'ont reçu que des traitements mineurs : extraits thyroïdiens, Plaquenil, pour des raisons diverses : antécédents tuberculeux, intolérance à la corticothérapie (obs. 3-5-9).

Leur évolution est la suivante :

- Rémission partielle : 1 cas a évolué spontanément vers la rémission partielle en quatre ans et garde une protéinurie minime isolée depuis trois ans.

→ Insuffisance rénale 2 cas. Ces deux malades sont décédés après quinze mois et 18 ans d'évolution sans rémission.

V - Accidents intercurrents.

Dans l'ensemble, nous n'avons pas observé de complications directes du syndrome néphrotique.

- Deux malades ont présenté des signes de phlébite au cours de leur évolution (obs. 5 - 18) mais dans un cas ils succédaient à une intervention chirurgicale.

- Un autre a fait une invagination intestinale aiguë lors de la première poussée de son syndrome néphrotique (Obs. 17)

- Une de nos malades est décédée en insuffisance rénale sept mois après le début du syndrome néphrotique, mais l'autopsie a montré l'existence de lésions de pancréatite hémorragique et de néphropathie tubulo-interstitielle aiguë (Obs. 22)

Les complications les plus fréquemment observées sont liées au traitement lui-même qui a dû être interrompu momentanément ou diminué dans sept cas du fait de l'apparition :

- d'une hyperleucocytose chez un ancien tuberculeux (obs.7)
- d'un syndrome dépressif (obs. 11)
- d'un diabète cortico-dépendant (obs 14)
- d'un syndrome de Cushing (obs 17) thérapeutique avec ostéo-nécrose coxo-fémorale
- d'une intolérance gastrique (obs 18)
- d'une leucopénie (obs 21 - 22)

CONCLUSION :

1°) Le syndrome néphrotique fut franc et complet lors de la première poussée dans 21 cas.

15 fois il s'est accompagné d'une hématurie supérieure à 5 000 H'

6 fois d'une insuffisance rénale, fonctionnelle dans 3 cas.

2 fois d'une élévation de la pression artérielle.

2°) nous avons distingué quatre types évolutifs en fonction des derniers examens connus :

- rémission complète : 5 cas
- protéinurie isolée ou rémission partielle 4 cas
- syndrome néphrotique persistant : 3 cas
- insuffisance rénale majeure : 10 cas.

3°) Une hypertension artérielle a été notée 8 fois au cours de l'évolution

- 5 fois elle accompagnait une insuffisance rénale
- 1 fois elle est restée constante et modérée au cours d'un syndrome néphrotique persistant chez un homme de 52 ans
- 2 fois elle est apparue après la disparition du syndrome néphrotique.

4°) La rémission est un fait important au cours de l'évolution; en effet : parmi 11 cas n'ayant jamais eu de rémission :

- 10 ont eu une insuffisance rénale majeure
- 1 garde un syndrome néphrotique persistant

Parmi les 6 ayant évolué par poussées successives entrecoupées de rémissions partielles ou complètes

- 3 sont en rémission complète
- 1 en rémission partielle
- 2 gardent un syndrome néphrotique.

Quant aux quatre cas n'ayant pas fait de rechute :

- 1 est en rémission complète
- 3 en rémission partielle.

5°) Le syndrome néphrotique a rarement été pur : l'hématurie

a- Résultats en fonction de chiffres maxima observés au cours de l'évolution

21 cas analysés	< 5 000	5 à 10 000	10 000 à 100 000	> 100 000
Rémission complète			3	2
Protéinurie isolée	2		1	1
Syndrôme néphrotique	1	1	1	
Insuffisance rénale	1		6	3

Ce tableau montre que pour 10 cas ayant évolué vers l'insuffisance 9 ont eu une hématurie importante mais on ne peut conclure; les 5 malades en rémission complète ayant également une hématurie importante. Le mode de cette hématurie nous a paru plus significatif.

b- Résultats en fonction du mode de l'hématurie

21 cas	hématurie absente	hématurie intermittente	hématurie permanente
Rémission complète		4	1
Protéinurie isolée	2	1	2
Syndrôme néphrotique	1	2	
Insuffisance rénale	1	2	7

Pour dix cas ayant évolué vers l'insuffisance rénale, 7 ont

eu une hématurie permanente tandis que 4 malades sur cinq en rémission complète ont eu une hématurie intermittente.

6°) La corticothérapie a été utilisée 17 fois avec des résultats peu satisfaisants.

- Résultats en fonction de la corticosensibilité indépendamment de la posologie

21 cas	non traitée	cortico-sensible	cortico-sensible à rechutes	cortico-résistant
Rémission complète		1	3	
Protéinurie isolée	2			2
Syndrôme néphrotique				3
Insuffisance rénale	3			7

- Sur 10 malades ayant évolué vers l'insuffisance rénale 7 ont été traités et corticorésistants dès la première poussée

- Aucun malade corticosensible n'est devenu corticorésistant par la suite. Les rechutes ont été cortico-sensibles. La rémission est apparue après 1 à 8 mois de traitement au plus tard.

- Les quatre malades corticosensibles sont actuellement en rémission complète

Au terme de cette étude clinique, trois éléments nous sont apparus comme particulièrement défavorables au point de vue pronostic :

- 1°) l'absence de rémission, ne serait-ce que partielle
- 2°) L'existence et surtout la permanence d'une hématurie supérieure à 10 000 H'
- 3°) L'absence de réponse à la corticothérapie

Eléments de Pronostic d'après l'évolution

1°) Existence de rémission

- Rémission partielle ou complète

5 cas		2	1	1
R	C	PI	SN	IR

- Absence de rémission complète

2	1	10
PI	SN	IR

2°) Hématurie

- Absente (5000)

2	1	1
PI	SN	IR

- permanente

1	2	6
RC	PI	IR

3°) Sensibilité aux corticoïdes

- corticosensible

4
RC

- corticorésistance.

2	3	7
PI	SN	IR

IV - RESULTATS MORPHOLOGIQUES ET CORRELATIONS ANATOMO-CLINIQUES

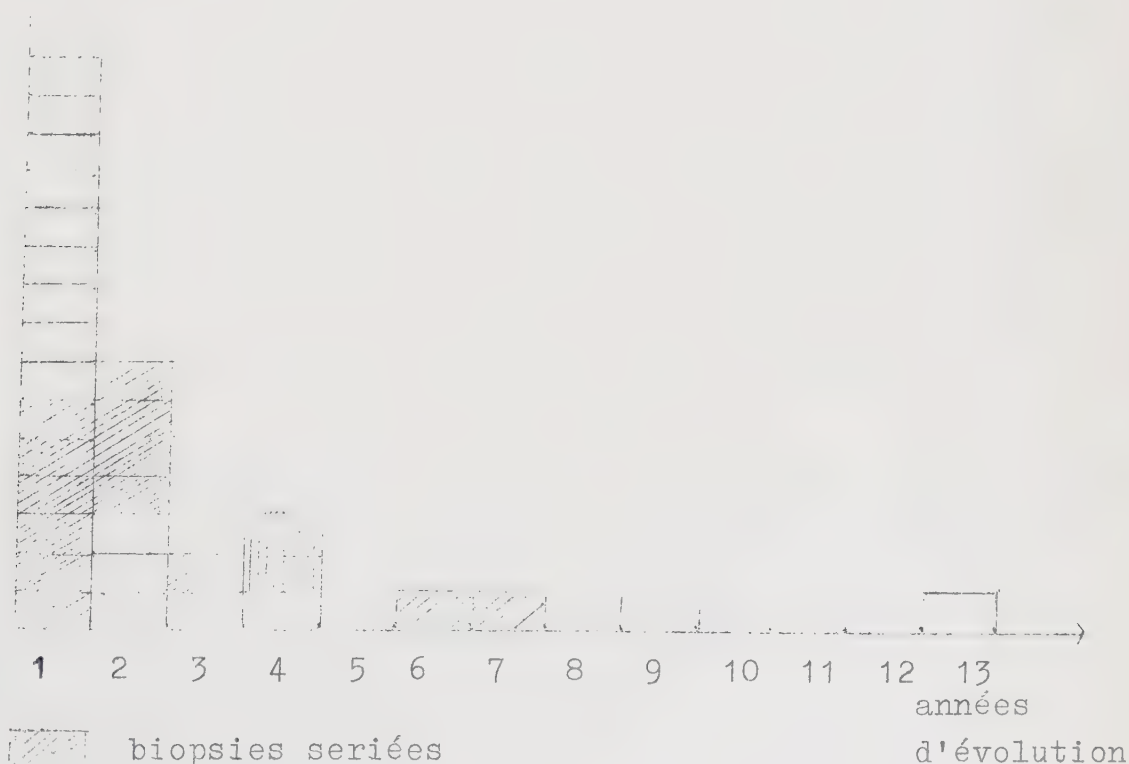
Nous avons étudié 29 biopsies rénales et deux néphrectomies. En effet, pour six malades nous possédons des documents itératifs : 3 biopsies pour l'un d'eux, pour trois malades 2 biopsies, pour deux autres deux biopsies et une néphrectomie

Le résultat de ces biopsies sériées sera étudié en détail.

De plus, dix de nos biopsies ont été étudiées en microscopie électronique à raison de 5 à 6 glomérules par biopsie.

La date de la biopsie est variable d'un malade à l'autre, cependant pour quinze malades la biopsie a été pratiquée durant la première année d'évolution dont douze au cours des six premiers mois. Pour les autres, la biopsie a eu lieu entre 2 et 13 ans après le début du syndrome néphrotique.

Nombre de
malades



néphrectomie

Tous nos malades étaient en syndrome néphrotique franc lors de la biopsie.

- 2 présentaient une hypertension artérielle
- 7 avaient une diminution de la fonction rénale -transitoires dans deux cas
- 11 avaient une hématurie supérieure à 10 000
 - lors de la èème biopsie 2 avaient une hématurie supérieure à 100 000

Nous avons observé de 5 à 32 glomérules par biopsie (soit une moyenne de 17 glomérules par lame).

Le pourcentage des lésions, très relatif en raison de cette diversité, a cependant été établi. Ce pourcentage des lésions comprend les lésions segmentaires et les glomérules fibreux (voir tableau histologique).

I- Résultats morphologiques

a - Les lésions glomérulaires segmentaires

Tous nos malades ont eu des lésions segmentaires typiques. Deux cependant en étaient indemnes lors de la 1er biopsie.

Sur une biopsie nous avons trouvé, à côté des lésions typiques décrites précédemment, des lésions segmentaires plus banales constituées par une hyalinisation segmentaire du flocculus, sans dépôts fibrinoïdes apparents, entourées d'un croissant fibro-cellulaire.

Sur douze biopsies la lésion segmentaire s'accompagnait de lipophages.

1- Nombre des lésions

Il est très variable; nous avons déjà dit combien cette appréciation était sujette à caution étant donné les différences de taille des fragments biopsiques et les hasards des plans de coupe. Le pourcentage des lésions s'étend de 6% à 100% avec une certaine prédominance autour de 40%.

2- La taille des lésions

Elle est variable d'une biopsie à l'autre mais souvent

assez homogène dans une même biopsie. La lésion peut-être très petite intéressant l'extrémité d'une ou deux anses capillaires. Certaines sont volumineuses englobant la moitié ou plus du glomérule. La hyalinose est dans ce cas très nette, prédominante, les dépôts apparaissent éparses à la périphérie du floculus. Au maximum est réalisé le véritable pain à cacheter qui fréquemment conserve des caractères morphologiques reconnaissables de la lésion initiale.

Douze biopsies présentent des lésions petites - 13 des lésions assez volumineuses, 3 des pains à cacheter en nombre important, les 2 pièces de néphrectomie une majorité de pains à cacheter.

3- Relation entre nombre et taille

Elle n'est pas absolue. Toutefois il semble exister une certaine corrélation entre l'abondance des lésions et leur grande taille. Les douze biopsies à lésions de petite taille présentent un pourcentage moyen de 27% d'atteintes glomérulaires alors que pour les 13 autres 48% des glomérules sont atteints en moyenne.

4- Topographie des lésions

Nous avons essayé d'étudier la topographie de ces atteintes glomérulaires dans le parenchyme rénal. Ceci est difficile car on n'obtient pas toujours sur le fragment biopsique une représentation équivalente des différents niveaux de la corticale.

Onze biopsies ont montré une prédominance des lésions glomérulaires dans la zone juxta-médullaire mais quatre d'entre elles n'étaient représentées que par un petit fragment profond.

b - Les autres lésions glomérulaires

L'aspect normal des glomérules indemnes de lésion segmentaire ou de la partie du floculus restant fait partie de la définition même de cette glomérulo-néphrite segmentaire.

En microscopie optique, les anomalies diffuses que l'on peut constater sont très minimales et identiques à celles que l'on trouve dans les syndrômes néphrotiques idiopathiques dits "à lésions glomérulaires minimales", c'est à dire volumineuses cellules épithéliales basophiles, hypertrophie modérée des espaces intercapillaires.

En microscopie électronique les altérations sont également celles que l'on peut voir au cours de tout syndrôme néphrotique simple

c-Les lésions tubulo-interstitielles

Nous avons distingué deux grands types d'altérations tubulaires. Premièrement des lésions d'atrophie tubulaire consistant en l'aplatissement des cellules épithéliales, une réduction importante de la lumière tubulaire et un épaississement de la vitrée. Deuxièmement, des lésions dégénératives de l'épithélium consistant soit en la présence de nombreuses gouttelettes hyalines remplissant les cellules des tubes proximaux, soit en une dégénérescence cytoplasmique vacuolaire d'aspect clair prédominant souvent dans les tubes distaux.

Les altérations du premier type coexistent toujours avec une fibrose interstitielle plus ou moins abondante.

Quatre biopsies ne présentent aucune altération tubulo-interstitielle -- neuf montrent des travées plus ou moins étendues de fibrose et d'atrophie tubulaire -- trois des lésions diffuses à tout le fragment.

Sur quatre biopsies la fibrose est parsemée de cellules inflammatoires en quantité modérée. Sur 3 biopsies on note de plus un oedème interstitiel modéré.

Les altérations épithéliales dégénératives sont le plus souvent isolées. Elles sont importantes sur cinq biopsies.

d-Les lésions vasculaires

Sur l'ensemble de nos biopsies nous avons constaté peu de lésions vasculaires.

5 biopsies montrent une endartérite fibreuse le plus souvent discrète et segmentaire -- une seule fois importante et diffuse

4 présentent des dépôts hyalins sous-endothéliaux dans les artérioles, également peu importants et prédominant dans le segment pré-glomérulaire.

Sur une biopsie, les deux types de lésions vasculaires sont associés.

e-Evolution des lésions anatomiques

L'évolution des lésions glomérulaires et parenchymateuses associées peut-être appréciée de deux façons :

1°) sur l'examen global des lésions par rapport au début

clinique connu

2°) sur l'analyse des documents itératifs concernant un même malade.

1 - La première démarche ne nous apporte que des résultats restreints - 18 de nos malades ayant eu une biopsie dans les deux premières années d'évolution du syndrome néphrotique

Sur les 15 biopsies faites pendant la première année le pourcentage des lésions constatées est extrêmement ouvert de 0 à 60% avec une égale répartition entre les différents pourcentages.

Les 3 biopsies faites pendant la deuxième année montrent également un pourcentage variable (15% - 45% et 100%)

Les 4 autres malades ont eu une biopsie entre la troisième et la treizième année d'évolution et présentent également des pourcentages variés.

On ne peut rien conclure de l'étude des lésions tubulo-interstitielles : 5 biopsies présentant une fibrose diffuse ont un pourcentage moyen de 60% de lésions glomérulaires mais 5 autres biopsies ayant également des lésions glomérulaires nombreuses 40 à 60% montrent une atteinte très modérée et segmentaire des tubes et de l'interstitium.

2 - Plus évocateurs sont les résultats apportés par les documents itératifs bien que leur nombre soit réduit.

Six de nos malades ont eu des prélèvements répétés mais pour deux d'entre eux les biopsies contiennent moins de dix glomérules (obs. 4 - 10). Ces deux malades ne montraient pas de lésions segmentaires sur la première biopsie faite dans les six premiers mois d'évolution. L'un d'eux avait encore des glomérules optiquement normaux à la deuxième biopsie dix huit mois plus tard. Le troisième prélèvement fait sept ans après le début de la maladie montre 50 % de lésions segmentaires

Obs.	1 ^{re} biopsie / début clinique	2 ^e biopsie	3 ^e biopsie ou néphrectomie
4	1m Hyal. seg. foc.	0-18m HSF 0	8 ans 3 mois H S F +
10	2m H.S.F 0	3 a 3m H.S.F +	
14	2m H.S.F +	11m H.S.F ++	3 a H.S.F +++
15	4m H.S.F +	18m H.S.F ++	2 a 10 m H.S.F +++
17	4 m H.S.F ++	18m H.S.F ++	
20	1m H.S.F +	6 a 2m HSF +	

Dans deux cas (obs 17-20) on ne constate pas de modification sensible des lésions glomérulaires sur la deuxième biopsie. L'un garde un pourcentage de lésions faibles avec légère aggravation des lésions tubulo-interstitielles; l'autre a un pourcentage de lésions plus importantes mais stables et des lésions tubulo-interstitielles.

L'étude des deux derniers (obs. 14-15) ontrent très clairement l'évolution de la glomérulo-néphrite segmentaire et son aboutissement final:

- sur les premières biopsies les lésions sont petites, atteignent environ 20% des glomérules. Elles sont réparties dans l'ensemble du cortex, il n'y a pas de pain à cacheter, pas d'autres lésions parenchymateuses.

- 1 an et 18 mois après l'extension des lésions glomérulaires est importante 60% à 70% des glomérules sont atteints. La lésion est volumineuse, il existe quelques pains à cacheter. Des lésions tubulo-interstitielles sont apparues sur l'une des biopsies. Les vaisseaux sont normaux dans un cas, discrètement pathologiques dans l'autre.

- Les pièces de néphrectomie (prélevées lors d'une transplantation rénale) montrent une atteinte sévère de tous les éléments du parenchyme rénal.

En résumé, l'évolution des lésions morphologiques rénales constatées sur notre matériel présente les caractères suivants :

- 1-) accroissement des lésions segmentaires glomérulaires en nombre et en taille. Transformation finale en pain à cacheter.

- 2-) persistance tout au long de l'évolution des caractères morphologiques particuliers à ces lésions segmentaires

- 3-) aggravation parallèle des lésions tubulo-interstitielles cependant celles-ci paraissent longtemps modérées

- 4-) intégrité fréquente des vaisseaux sauf au stade terminal de néphropathie chronique avancée.

Cette évolution se fait, nous l'avons vu, à des rythmes très variables pour chaque malade.

II - Corrélations anatomocliniques

A - Lésions histologiques et évolution

- l'étude des documents sériés a montré que l'évolution vers l'insuffisance rénale s'accompagne d'une extension parallèle des altérations glomérulaires et tubulo-interstitielles. D'autre part, l'étude du pourcentage moyen des lésions glomérulaires sur cinq biopsies pratiquées alors qu'il existait déjà une insuffisance rénale débutante retrouve un chiffre de 60% de glomérules atteints. Seules ces cinq biopsies montrent l'existence d'altérations tubulo-interstitielles diffuses; tandis que quatre autres biopsies pourvues de lésions glomérulaires aussi sévères n'avaient que des lésions tubulo-interstitielles segmentaires.

- A partir de cette corrélation bien évidente il était tentant de chercher un argument pronostique dans l'étude histologique de nos biopsies, d'autant plus que 15 sur 22 malades ont eu une biopsie pendant la première année du syndrome néphrotique.

Cette étude s'est avérée décevante si l'on considère les pourcentages d'atteintes glomérulaires sur ces biopsies précoces on constate :

1- pour le groupe ayant évolué vers l'insuffisance rénale (5malades) un pourcentage moyen de 20% d'atteintes glomérulaires.

2- pour le groupe dont le syndrome néphrotique est persistant (2 malades) un pourcentage moyen de 15% d'atteinte glomérulaire

3- pour le groupe dont l'évolution s'est faite vers la rémission partielle (4 malades) 40% de lésions

4- pour le groupe en rémission complète (4 malades) un pourcentage moyen de 27% de lésions glomérulaires segmentaires.

Il est évident que ces données quantitatives sont très sujettes à caution étant donné les hasards de la biopsie et le caractère focal des lésions.

Néanmoins, il semble que, si dès la première année peuvent exister des atteintes glomérulaires assez importantes, il est difficile de leur attribuer une valeur pronostique.

B - Lésions histologiques et hématurie

Nous avons exposé plus haut les corrélations existant entre l'intensité de l'hématurie d'une part, son caractère permanent ou

intermittent d'autre part et l'évolution.

On peut en outre rechercher une corrélation entre l'intensité de l'hématurie au moment de la biopsie et l'atteinte du parenchyme rénal.

1) Intensité de l'hématurie et pourcentage des lésions glomérulaires

Nous n'avons trouvé aucune corrélation.

a- Si l'on scinde les hématuries en trois groupes : de 0 à 10000 H', de 10000 à 100000 H' et au dessus de 100000 H', nous avons trouvé un pourcentage moyen d'atteinte glomérulaire à peu près identique dans les trois groupes et voisin de 40 %.

b- Les quatre malades pour lesquels l'hématurie était supérieure à 100 000 au moment de la biopsie ont respectivement un pourcentage d'atteintes glomérulaires de 50% - 70% - 20% - 8%.

2) Intensité de l'hématurie et lésions tubulo-interstitielles.

Nous n'avons trouvé aucune corrélation particulière.

Cinq biopsies seulement présentaient des lésions tubulaires interstitielles diffuses. L'hématurie pour ces cinq malades variait entre 15000 et 50000.

c- lésions vasculaires

1- lésions vasculaires et âge

Huit de nos malades seulement présentent des lésions vasculaires sur leur biopsie. Deux fois, celles-ci étaient importantes. Ces malades sont âgés de 56 et 22 ans. L'âge moyen de ces huit malades est 32 ans au moment de la biopsie.

2- lésions vasculaires et haute tension artérielle

Deux malades seulement présentent des signes vasculaires au moment de la biopsie. Pour l'un d'eux âgé de 56 ans, les lésions vasculaires sont particulièrement importantes sur la deuxième biopsie.

Sur huit malades présentant des lésions vasculaires, quatre ont vu apparaître ultérieurement des signes cliniques vasculaires. Les quatre autres eux sont restés indemnes deux, trois, six

Enfin, quatre malades ayant eu après la biopsie une hypertension (deux à sept ans après) n'avaient aucun signe histologique vasculaire sur celle-ci.

Conclusion :

Cette étude morphologique détaillée nous a montré les caractères de cette hyalinose segmentaire et son évolution péjorative dans le temps, grâce aux documents sériés, la précocité de son existence au cours du syndrome néphrotique idiopathique.

Par contre, l'étude des corrélations anatomo-cliniques ne nous a pas permis de dégager d'élément pronostique.

	Glomérules			Tubes		Interstit.	Vaisseaux	
Observ.	Nbre gl. et % de lés. segt.			dont gl. scléreux	Dégénéresc.	Atrophie	Fibrose ou Oedème	
G... 1	15	60%	Petites répartition diffuse	0 E I C	++		+lipophages	A : Nles a : Nles
M... 2	20	45%	Grosses répartition diffuse	1 E I C	+	* en travées	+ fibrose lipophages	A : Nles a : Nles
C... 3	8	100%	Grosses juxta-médullaire	0		++	+ fibrose diffuse	Endart.++ a : Nles
L...(1) 4	8	0%	Biopsie profonde	0	0	0	0	A : Nles a : Nles
L...(2) 5	9	0%	Biopsie profonde	2	0	±	±	A : Nles Artériolo- sclérose
L...(3) 6	10	50%	Petites sous-corticales	4 gttes hyalines	++	0	Oedém. diffus + cel. inflam.	A : Nles a : Nles
S... 7	10	40%	Grosses E I C	3 profonds		±	+ fibrose par travées	A : Nles a : Nles
M... 8	18	15%	Grosses juxta-médullaire	0 E I C		±	+ fibrose par travées	A : Nles a : Nles
R... 9	25	60%	Grosses juxta-médullaire	6 E I C		+	++ par tra- vées	A : Nles a : Nles
G... 10	30	33%	Grosses répartition diffuse	0 E I C		+ par travées	+ par tra- vées	A : Nles a : Nles
M... 11	5	50%	Petites juxta-médullaire	0	0	0	Infil. inflam. discrète	A : non vues a : Nles
L M..(1) 12	6	0%		0	+	0	0	A : non vues a : Nles
L M..(2) 13	9	33%	Juxta-médullaire	1	++	0	0	Endart.++ Artériolo- sclérose
R... 14	25	80%	Grosses répartition diffuse	2	+	++	Fibr. oed.++ cellul. inflam. lipophages	A : Nles a : Nles

\$... 12	12	8% Grosses juxta-médullaire	0	0	+ fibrose en travées	Endart. ± a : Nles
M... 13	5	40% Petites juxta-médullaire	0	++ gttes hyalines	0	Δ : Nles a : Nles
D..(1) 14	40	15% Petites répartition diffuse	0	0	0	Δ : Nles a : Nles
D..(2)	30	60% Grosses répartition diffuse	1	++	++ fibrose diffuse	Δ : NLES a : Nles
D...Néphrec- tomie (3)		Tout en pains à cacheter		Atrophie+++	Fibrose++	Lésions vascul. +++
V..(1) 15	30	20% Petites répartition diffuse E I C	0	±	± travées fibrose	Δ : Nles a : Nles
V..(2)	8	70% Grosses répartition diffuse E I C	2	0	0	Δ : Nles Artériolo- slérose
V..Néphrec- tomie (3)		Tout en pains à cacheter		Atrophie+++	Fibrose++	Lésions vascul.++
H... (16)	12	15% Petites Juxta-médullaire E I C	0	++ gttes hyalines	0	Δ : Nles a : Nles
C..(1) (17)	32	6% Petites	0	0	0	Δ : Nles a : Nles
C..(2)	31	10% Petites	1	++	0	Endartérite a : Nles
B... (18)	13	8% Petites E I C O E I C		+++	++fibr.Oed. ++cell.infl	Δ : Nles a : Nles
Kl... (19)	17	33% Grosses profondes	1	+++	++ fibrose diffuse ++ cellules inflam.	Endartérite a : Nles
L..(1) (20)	28	60% Grosses	8	++	++ fibrose en travées	Δ : Nles artériolos- clérose

L...(2)	8	45%	1	+	+	A : Nles
J... 21	14	30% Grosses profondes	2	±	+ fibrose en travées	A : Nles a : Nles
Gr...(1) 22	28	10%		+	+	Endartér. a : Nles
GR.. Néphrec- tomie		10% de lésions segmentaires et pains à cabheter		++	+	Lésions vascul. +

V - ETUDE DE 16 CAS D'ENFANTS PRESENTANT UN SYNDROME NEPHROTIQUE A LESIONS GLOMERULAIRES SEGMENTAIRES - COMPARAISON AVEC L'ADULTE

Il nous a paru intéressant d'étudier l'aspect clinique de ce syndrome néphrotique à lésions glomérulaires segmentaires chez l'enfant afin de le comparer au syndrome néphrotique de l'adulte.

Pour seize enfants nous avons retrouvé lors de l'étude de la biopsie rénale des lésions de hyalinose segmentaire tout-à-fait comparables à celles décrites dans la série précédente.

Nous possédons 22 documents histologiques pour ces 16 cas. Pour cinq d'entre eux en effet, il existe des documents itératifs 4 fois une deuxième biopsie a été pratiquée 2 à 4 ans après la première; dans un cas trois biopsies ont été faites à trois ans d'intervalle.

Vingt sept glomérules ont été retrouvés en moyenne par fragment avec un pourcentage de lésions segmentaires variable allant de 12% à 95%. Trois de nos séries itératives montrent l'apparition de lésions glomérulaires segmentaires au cours de l'évolution du syndrome néphrotique 3,8 et 12 ans après le début.

La date de la biopsie est variable dans cette série, allant de 2 mois à 8 ans après le début de la maladie.

Pour sept de nos malades cependant, nos documents histologiques datent de la première année.

L'étude comparative de ces deux séries nous a permis de dégager un certain nombre de faits :

1)° Données étiologiques générales

Pas plus que chez l'adulte nous n'avons retrouvé de prédominance par rapport au sexe. Sur 16 enfants, nous avons 7 garçons et 9 filles.

Les âges de début de la maladie s'échelonnent entre 2 et 15 ans.

L'étude des antécédents familiaux et personnels ne nous a apporté aucun renseignement notable. Un épisode infectieux a été retrouvé six fois dans le mois précédant l'apparition du syndrome néphrotique. Nous avons noté une scarlatine, une rougeole, une conjonctivite, deux angines, une rhinopharyngite.

2°) Etude clinique et biologique

Les signes cliniques et biologiques sont tout à fait superposables à ceux étudiés chez l'adulte.

- les oedèmes ont été révélateurs du syndrome néphrotique chez neuf malades. Pour trois d'entre eux ils se sont accompagnés d'épanchements des séreuses.

- 7 fois la protéinurie a été le premier signe de la maladie. Ce fait est moins fréquent chez l'adulte, explicable sans doute par l'absence fréquente d'examen systématiques.

- Les perturbations biologiques sont identiques à celles de la série précédente associant :

-une protéinurie de 3g/24h à 14g/24h

-une hypoprotidémie franche de 39g/l à 56g/l avec diminution de la fraction d'albumine

-une hyperlipémie moins constante comprise entre 10 et 28g/l dans 10 cas.

3°) Signes associés

De même que chez l'adulte, le syndrome néphrotique est rarement pur.

Dix enfants ont eu au cours de l'évolution de la maladie une hématurie supérieure à 10 000 H'; celle-ci est permanente dans cinq cas.

Une insuffisance rénale fonctionnelle a accompagné la première poussée dans un cas. La fonction rénale est normale pour les quinze autres à ce moment. Deux ont par la suite évolué vers l'insuffisance rénale majeure.

La pression artérielle a toujours été normale au début de la maladie. Deux enfants ont eu une hypertension après 1 à 6 ans d'évolution. Dans ce dernier cas, l'hypertension accompagnait une insuffisance rénale.

4°) Evolution

La durée d'évolution connue est de 1 à 16 ans (en moyenne 6 ans).

Un cas n'a pas été revu après la biopsie.

Nous retrouvons en fonction des derniers examens connus,

quatre types évolutifs de même que chez l'adulte:

- Rémission complète : 6 cas

Celle-ci est confirmée par un recul de 1 à 3 ans 1/2.

- Protéinurie isolée : 5 cas

Celle-ci est identique depuis 1 à 4 ans 1/2.

- Syndrôme néphrotique persistant : 2 cas

Après 1 à 7 ans d'évolution

- Insuffisance rénale majeure : 2 cas

Après 9 à 10 ans d'évolution

Cette évolution s'est faite :

- d'une seule tenue vers l'amélioration pour 5 enfants,

- 6 ont fait d'une à sept rechutes entrecoupées de rémissions

- 4 enfants n'ont jamais eu de rémission; deux d'entre eux sont en syndrome néphrotique 1 à 7 ans après le début de la maladie; les deux autres sont en insuffisance rénale majeure 9 à 10 ans après le début du syndrome néphrotique.

Ainsi, de même que chez l'adulte, l'absence de rémission est un élément pronostic péjoratif.

5°) Traitement

a- La corticothérapie a été employée dans 14 cas sous forme de Prednisone.

Nous avons gardé les mêmes dénominations que lors de la série précédente; cependant chez l'enfant

On entend par doses moyennes une posologie de 1mg/kg, et par doses fortes 1,5 à 2 mg/kg.

Ce traitement a été poursuivi de 2 à 40 mois d'affilée. Les doses fortes étant données, lorsqu'elles sont utilisées, par cure de 10 jours à 2 mois suivie d'un traitement d'entretien.

Résultats en fonction de la posologie

14 cas	Rémission complète	Protéinurie isolée	Syndrôme néphrotique	Insuffisance rénale
doses faibles (3)	1	1		1
dos. Moyen.(4)	3		1	
doses fort.(7)	2	4		1

Résultats en fonction de la corticosensibilité :

14 cas	Non traité	Cortico sensible	Cortico sensible à rechutes	Cortico résistant
Rémission complète		2	3	1
Protéinurie isolée			2	3
Syndrôme néphrotique	1			1
Insuffisance rénale				2

Sept cas sur 14 sont cortico-résistants.

- Trois d'entre eux ont évolué vers la rémission partielle après l'arrêt du traitement

- La rémission complète a été obtenue pour un enfant grâce aux immunosuppresseurs.

Ce dernier cas mis à part, nous retrouvons donc des résultats identiques à ceux observés chez l'adulte.

b- Les immunosuppresseurs

- le chloraminophène à la dose de 0,2 mg/kg a été utilisé deux fois

- le purinethol à la dose de 1 mg/kg a été utilisé cinq fois dont une fois simultanément au chloraminophène.

Résultats en fonction de la corticosensibilité

6 cas	Cortico- sensible	Cortico-sensi- bles à rechutes	Cortico- résistants
rémission complète		1	1
Protéinurie isolée		1	
Syndrome néphrotique			1
Insuffisance			2

Sur 4 cas corticorésistants, les immunosuppresseurs ont obtenu une amélioration complète (recul 2 ans 1/2 dans un cas), ce que nous n'avions pas observé chez l'adulte.

Un enfant corticodépendant a évolué vers la rémission complète confirmée par un recul de 2 ans après une cure de 3mois1/2 de chloraminophène.

Conclusion :

L'étude de ces deux séries nous a permis de constater :

1°) l'identité des signes cliniques et biologiques chez l'adulte et chez l'enfant au cours de ce syndrome néphrotique à lésions segmentaires, et en particulier la fréquence de l'hématurie

2°) le pronostic péjoratif de ces lésions segmentaires au cours du syndrome néphrotique; cependant, à ce sujet, nos deux séries ne sont pas semblables : 55% d'adultes ont eu une évolution défavorable (insuffisance rénale ou syndrome néphrotique persistant)

25% d'enfants

Mais notre série est trop brève pour conclure

Un fait mérite tout de même d'être souligné : la différence entre ces deux séries, relative au temps d'apparition de l'insuffisance rénale

- chez l'enfant celle-ci n'est apparue qu'après 9 et 10 ans d'évolution

- chez l'adulte 6 cas ont évolué vers cette éventualité en moins de 3 ans.

Les documents histologiques viennent à l'appui de ce fait:

- les deux enfants en insuffisance rénale ne présentaient pas de lésions segmentaires lors d'une première biopsie faite 3 et 5 ans après le début de la maladie.

Sur les dix adultes ayant évolué vers l'insuffisance rénale cinq présentaient des lésions segmentaires dès la première année du syndrome néphrotique.

3°) La réponse au traitement est identique dans les deux séries

- 7 enfants sur 14 sont corticorésistants

- 12 adultes sur 16 sont corticorésistants

Dans les deux séries nous retrouvons l'existence de malades corticorésistants ayant évolué vers la rémission en dehors de tout traitement (3 enfants - 2 adultes)

Les immunosuppresseurs sont efficaces essentiellement dans les cas évoluant par poussées successives sensibles à la corticothérapie.

VI - COMPARAISON AVEC LE SYNDROME NEPHROTIQUE IDIOPATHIQUE A LESIONS GLOMERULAIRES MINIMES DE L'ADULTE

Etude de 36 cas

Nous avons retenu ensuite 36 cas de syndrome néphrotique idiopathique de l'adulte pour lesquels l'étude des documents histologiques a montré des lésions glomérulaires minimales, c'est-à-dire des glomérules optiquement normaux. Pour certains d'entre eux on note au plus une rigidité des anses capillaires, des cellules épithéliales un peu volumineuses.

Pour deux malades nous possédons des documents itératifs. Une deuxième biopsie ayant été pratiquée 5 et 8 ans après la première. Ce deuxième fragment ne montre dans aucun des deux cas de modification par rapport au premier.

La biopsie a été pratiquée à dates variables au cours de la maladie, cependant, pour 24 malades elle a eu lieu durant la première année du syndrome néphrotique.

L'étude comparative de ces deux séries de syndrome néphrotique de l'adulte, l'une avec des lésions glomérulaires de hyalinose segmentaire, l'autre avec des glomérules pratiquement normaux, nous a permis de dégager un certain nombre de faits.

1°) Données étiologiques générales

Il n'existe pas non plus dans cette série de prédominance par rapport au sexe. Les trente six cas se répartissent en 18 femmes et 18 hommes.

Les âges de début sont identiques dans les deux séries allant de 15 à 68 ans avec une plus grande fréquence entre 20 et 30 ans.

Nous n'avons pas retrouvé d'antécédents familiaux ou personnels notables. Dans 4 cas sur 36, un épisode infectieux rhinopharyngé a précédé de trois semaines au plus l'apparition du syndrome néphrotique.

2°) Etude clinique et biologique

De même que dans notre première série, les oedèmes sont

le plus souvent révélateurs de la maladie : 31 cas sur 36. Six fois la protéinurie est apparue comme le premier signe, retrouvée à l'occasion d'une infection urinaire, d'une bilarziose vésicale, d'asthénie importante ou d'examen systématiques.

Le tableau biologique du syndrome néphrotique est comparable dans les deux séries. Nous avons retenu pour ces 36 cas essentiellement les résultats biologiques au moment de la biopsie. La majorité des malades ont, en effet, été vus pour la première fois dans le service à cette occasion.

La protéinurie est supérieure à 3g/24h dans 23 cas, dépassant 20g/24h pour trois malades. Les treize autres ont été vus au début d'une rémission.

La protidémie est inférieure à 60g/l dans trente cas, n'atteignant pas 50g/l chez 19 malades, s'accompagnant d'une hypoalbuminémie franche inférieure à 30g/l, d'une élévation des γ globulines et diminution des γ globulines.

La lipémie est modifiée de façon moins constante; son taux dépasse 10g/l dans 24 cas dont 9 cas supérieur à 15g/l.

3°) Signes associés

Par contre, l'étude des signes associés montre une différence notable entre ces deux séries en ce qui concerne l'hématurie.

Le syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes est pur dans 22 cas, s'accompagne d'une hématurie minime entre 5000 et 10000 H⁺ six fois. 8 malades seulement ont eu une hématurie supérieure à 10000 n'atteignant jamais 100 000. Cette hématurie a été transitoire dans 28 cas sur 29. Pour les 7 autres malades nous ne possédons pas de résultats du compte d'Addis-Benjamin ou pour de l'évolution.

La fonction rénale est normale pour 30 malades 6 ont eu une insuffisance rénale fonctionnelle au début du syndrome néphrotique.

La pression artérielle est normale dans 35 cas, exceptionnellement élevée une fois.

4°) Evolution

Une deuxième différence importante apparaît lors de l'étude de l'évolution. La durée d'évolution connue est de 1 à 12 ans pour cette série de lésions glomérulaires minimales, cinq malades n'ont pas été revus après la biopsie.

D'après les derniers examens connus nous trouvons trois types évolutifs :

- rémission complète confirmée par un recul de 1 à 7 ans : 18 cas (1 cas est décédé par la suite d'un cancer digestif)
- protéinurie isolée persistant depuis 1 à 8 ans 6 cas dont 1 malade devenu cortico dépendant.
- syndrome néphrotique 5 cas dont deux n'ont jamais eu de rémission et garde un syndrome néphrotique persistant après deux ans d'évolution.

Deux cas sont décédés d'un accident intercurrent Péritonite, collapsus.

Cette évolution s'est faite d'une seule tenue vers l'amélioration partielle ou complète dans 16 cas. Onze malades ont eu des poussées successives de syndrome néphrotique entrecoupées de rémission.

5°) Le traitement

a - La corticothérapie a été utilisée dans 26 cas

... des doses fortes, supérieures à 1mg/kg ont constitué le traitement d'attaque pour 12 malades. Ce traitement a duré de 1 à 2 mois toujours suivi par un traitement d'entretien à doses moyennes ou faibles.

- des doses moyennes ont été administrées à 12 malades pendant un mois au moins à deux ans d'affilée au plus.

- deux malades ont reçu seulement des doses faibles.

Résultats en fonction de la posologie

26 cas	Rémission complète	Protéinurie isolée	Syndrome néphrotique	Insuffisance rénale
doses faibl.(2)		2		
doses moyen.(2)	9	1	2	
doses fort.(12)	7	3	2	

Résultats en fonction de la corticosensibilité

29 cas	Non traité	Cortico sensible	Cortico sensible à rechutes	Cortico résistant
rémission complète	2	9	7	
Protéinurie isolée		3	1 cd	2
Syndrome néphrotique	1		3	1
Insuffisance rénale				

Ces tableaux mettent en évidence une troisième différence entre nos séries.

Ici en effet, 22 malades sur 26 traités par corticothérapie sont sensibles au traitement. Parmi ceux-ci, onze ont fait des rechutes au nombre de une à sept. Ces rechutes ont toujours été corticosensibles. Dans un cas la rechute n'a pas été traitée et la rémission est apparue spontanément. Un cas est devenu corticodépendant et garde une protéinurie minime.

Le délai d'apparition de la rémission est de 15 jours à 6 mois après le début du traitement.

Trois malades sont corticorésistants, parmi ceux-ci, deux ont évolué vers la rémission partielle

- une fois ultérieurement à l'arrêt de la corticothérapie
- une fois après traitement associé aux immunosuppresseurs.

b - Les immunosuppresseurs

Le Purinethol à la dose de 1 mg/kg a été utilisé 3 fois par cure de 1 à 6 mois.

- dans un cas corticorésistant. La rémission partielle est apparue après six mois de traitement

- dans deux cas de syndrome néphrotique à rechute. Nous ne possédons pas les résultats du premier cas; pour le second, la rémis-

sion complète est apparue après un mois de traitement mais nous n'avons pas un recul suffisant pour parler de guérison.

Conclusion

L'étude comparative de ces deux séries nous a permis de constater quatre faits

1°) l'identité du contexte dans lequel apparaît le syndrome néphrotique : âge, sexe, antécédent

2°) si le tableau clinique réalisé est identique il n'en est pas de même pour le syndrome biologique. En effet, celui-ci est pur le plus souvent pour les lésions minimales: -hématurie > 10 000
8 cas/36 toujours transitoire.

Pour les lésions segmentaires hématurie > 10000 17/22 permanente 11 fois

3°) Il existe une nette différence d'évolution et de pronostic pour ces deux séries.

- 2 cas/29 seulement n'ont jamais eu de rémissions parmi les lésions minimales

- 11 cas/22 parmi les lésions segmentaires. L'évolution s'est faite vers l'insuffisance rénale majeure dans

0% des cas de lésions minimales

45% des cas de lésions segmentaires

- sont en syndrome néphrotique

15% des malades présentant des lésions minimales mais 7% ont eu au moins une rémission

15% des malades présentant des lésions segmentaires n'ont eu de rémission

- ont évolué vers la rémission partielle

21% des lésions minimales

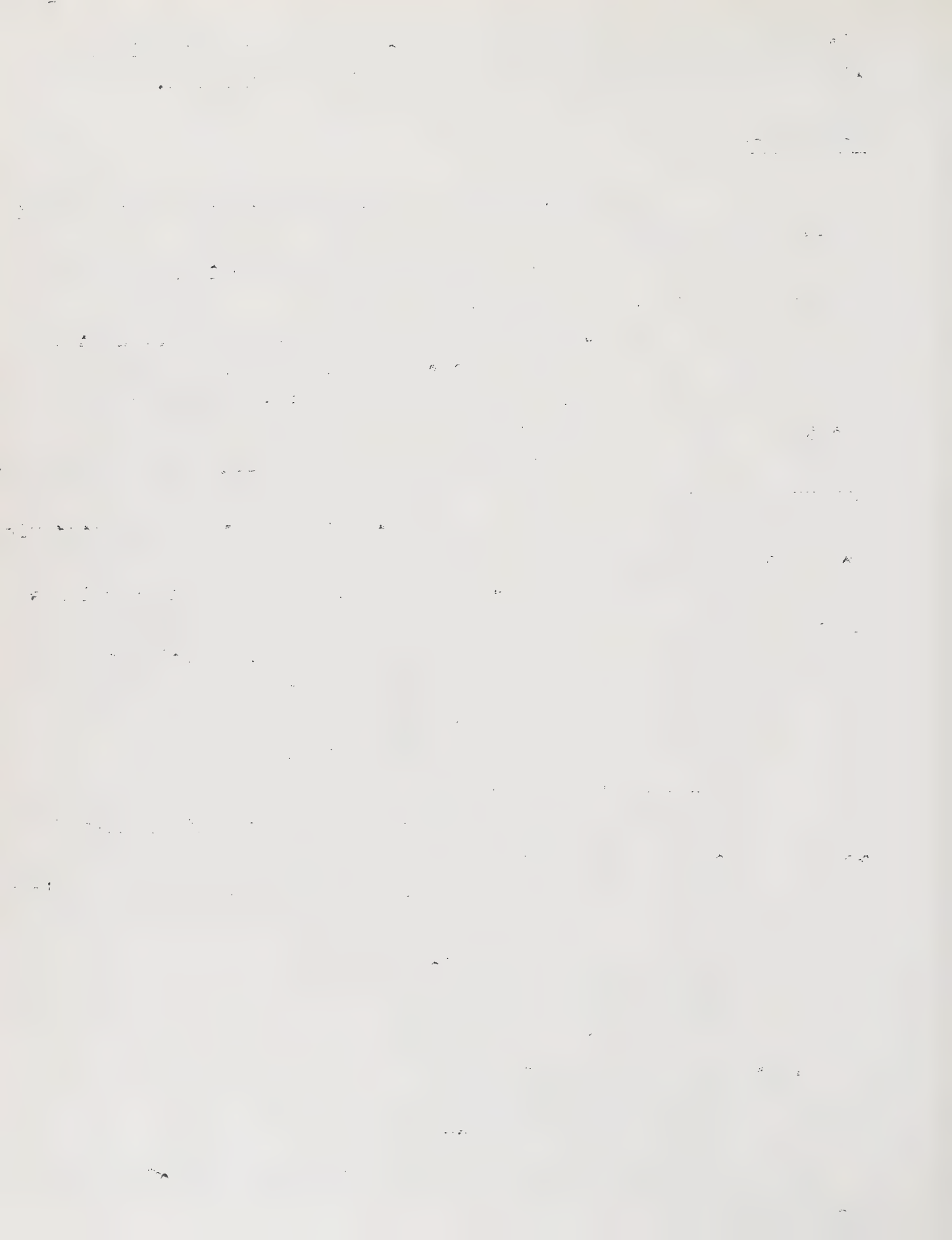
18% des lésions segmentaires

- sont en rémission complète

64% des lésions minimales

22% des lésions segmentaires

4°) La différence de réponse au traitement corticoïde entre les deux séries:



- 3 cas seulement sur 26 traités sont corticorésistants dans la série de lésions minimales

- 12 cas sur 16 parmi les malades présentant des lésions segmentaires

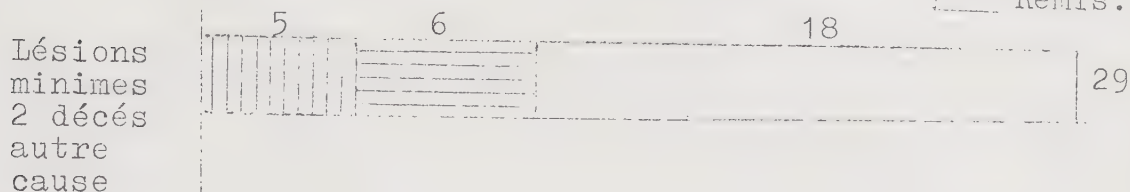
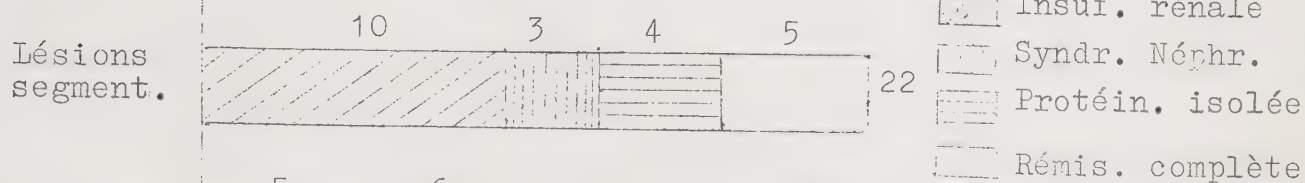
Nous ne pouvons conclure quant aux immunosuppresseurs étant donné le peu de cas traités ainsi parmi les lésions minimales. Un cas corticorésistant cependant a évolué vers la rémission partielle alors que nous n'avions pas trouvé d'amélioration sur la première série.

Comparaison du tableau clinique du Syndrome Néphrotique de l'adulte à lésions segmentaires et à lésions minimes.

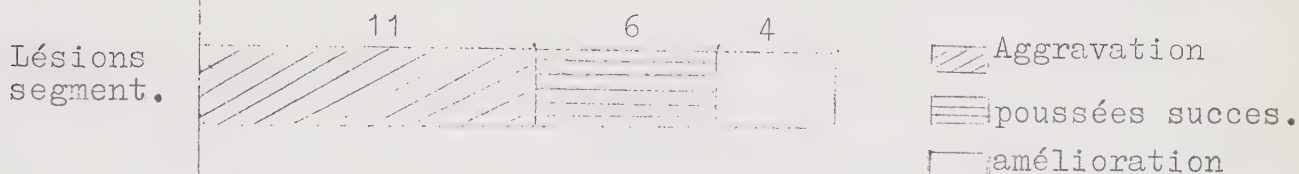
<u>Lésions segmentaires</u>		<u>Lésions minimes</u>
	<u>Oedèmes</u>	
<u>Révélateurs</u> 18/22		31/36
	<u>Protéïnurie</u>	
<u>> 3g/ 24h</u> 21/22 dont 7 > 10g/24h		23/36 8 > 10g/24h (13 biopsies en cours de rémission)
	<u>Protidémie</u>	
<u>< 60g/l</u> 21/22 dont 12 < 50g/l		30/36 dont 19 < 50g/l
	<u>Lipémie</u>	
<u>> 10g/l</u> 16/22 Dont 5 > 15g/l		23/36 9 > 15g/l
	<u>Hématurie</u>	
<u>> 10 000</u> 17/22 dont 6 > 100 000		8/36 0 > 100 000
<u>permanente</u> 11/22		1/36
<u>absente</u> 3/22		23/36

Comparaison de l'évolution du Syndrôme Néphrotique de l'adulte à lésions segmentaires et à lésions minimes.

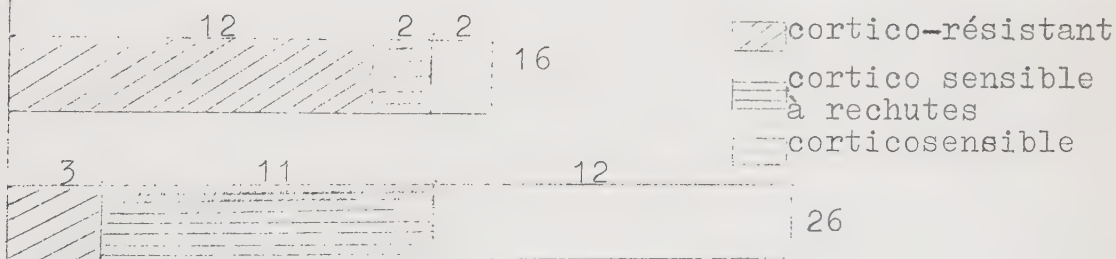
Etat aux derniers examens



Modalités évolutives



Corticosenibilité



VII - DISCUSSION

Au terme de cette étude, deux questions nous ont semblé plus particulièrement intéressantes :

1°) la hyalinose segmentaire et focale est-elle une lésion spécifique ?

2°) quelle signification faut-il lui attribuer ?.

Peut-on parler du syndrome néphrotique à lésions segmentaires comme d'une entité anatomo-clinique ?.

Afin d'essayer de répondre à ces deux questions, nous discuterons successivement :

1°) nos résultats morphologiques

2°) nos résultats cliniques.

I - La hyalinose segmentaire et focale.

La lésion de hyalinose segmentaire et focale a été décrite avec beaucoup de précision en microscopie optique par plusieurs groupes d'anatomo-pathologistes (4-7-13-21-23-25-43) , de façon plus banale par d'autres (26-34) sous les termes de fibrose ou sclérose glomérulaire segmentaire.

a - Historique

L'existence de lésions glomérulaires segmentaires au cours de la "néphrose lipoïdique" à glomérules optiquement normaux est rapportée pour la première fois avec précision par Rich en 1957 à propos de 20 cas de syndrome néphrotique ayant évolué vers l'insuffisance rénale.

En 1961, Madame Habib signale 5 cas présentant une hyalinose segmentaire et focale au cours d'une étude de 108 syndromes néphrotiques idiopathiques de l'enfant.

Mac Govern en 1964 à propos de 81 cas de syndrome néphrotique persistant attire spécialement l'attention sur 16 cas avec lésions de sclérose glomérulaire segmentaire à la biopsie.

Bariéty à la même époque rapporte 12 cas analogues au cours d'une étude de 122 glomérulopathies.

Heptinstall s'attache plus particulièrement au cas d'un jeune garçon présentant un syndrome néphrotique dont l'évolution se fit en quelques mois vers la mort par insuffisance rénale

En 1966, Berger étudiant l'évolution du syndrome néphrotique rapporte 9 cas de hyalinose segmentaire au cours du syndrome néphrotique primitif à glomérules par ailleurs normaux.

Güshman en 1968 en signale 30 cas au cours d'une étude de 90 syndromes néphrotiques.

En 1969 Gubler étudie plus particulièrement 30 cas de lésions segmentaires de hyalinose et 19 cas de fibrose focale sur un matériel de 405 biopsies de syndrome néphrotique de l'enfant, pratiquées dans le service du Professeur Royer.

Hayslett cette même année publie trois observations pour lesquelles il décrit avec précision ces lésions.

b - Particularités morphologiques

L'étude de ces lésions faite par Berger en Immunofluorescence a montré qu'elles contenaient principalement des dépôts d'IgM et de γ globulines. La partie du flocculus indemne de la lésion ne fixe aucun sérum. Ce fait est apparu caractéristique de la hyalinose segmentaire et focale de la "néphrose lipoïdique" au cours d'un travail sur les glomérulonéphrites focales (9)

Cette lésion n'a jamais été décrite auparavant en microscopie électronique. Seul un article récent de Churg (14) fait état de lésions décrites découvertes au microscope électronique sur des glomérules apparemment normaux en microscopie optique: filaments de fibrine intra-capillaires ou dépôts sous-endothéliaux. Cependant, aucune de ces descriptions ne correspond à la lésion typique décrite ici : obstruction massive des lumières capillaires par des dépôts fibrinoïdes, synéchie d'aspect particulier plus ou moins étendue dans l'espace urinaire.

Madame Hinglais, au cours d'une étude particulière de 10 de nos 22 cas insiste sur ces deux caractéristiques fondamentales et sur un caractère négatif important : l'absence de prolifération cellulaire sur toutes les grilles étudiées, l'élargissement des espaces intercapillaires par des plages membranoïdes au contact des

dépôts lors de l'extension ou du vieillissement de la lésion apparaît comme un phénomène commun à toutes les lésions glomérulaires quelles qu'elles soient

La transformation des cellules mésangiales en lipophages est au contraire une association plus intéressante quoique ni constante ni spécifique de cette lésion.

Les corrélations entre l'aspect morphologique des dépôts d'IgM, de γ_1 C globulines et éventuellement d'IgG mis en évidence par les sérums spécifiques fluorescents et les dépôts fibrinoïdes visibles au microscope électronique apparaissent très bonnes.

La présence habituelle de lipoprotéines en immunofluorescence présente sans doute des relations avec l'aspect vacuolaire de certains dépôts en microscopie électronique mais surtout avec les inclusions graisseuses cytoplasmiques des cellules mésangiales et les lipophages.

La constitution de la synéchie semble très particulière et présente un mécanisme lésionnel différent de celui qui participe à la formation du classique croissant épithélial ou plus tardivement fibro-cellulaire.

En microscopie optique certains travaux (14) ont montré avec précision que le croissant épithélial s'organise à partir d'expansions hyalines de la capsule de Bowmann. La prolifération cellulaire d'abord intense se fait au contact de ces travées, du collagène s'accumule autour des cellules, s'épaissit progressivement alors que les cellules s'atrophient généralement; la synéchie est considérée comme un aspect un peu particulier de cette lésion élémentaire.

Rich dans son étude histologique des lésions glomérulaires (42) du syndrome néphrotique idiopathique précise bien que les croissants épithéliaux sont exceptionnels. Cette rareté de la prolifération cellulaire épithéliale est également signalée par la majorité des auteurs (8-21-42) où le terme d'adhérence à la capsule de Bowmann est employé sans description particulière.

L'étude en microscopie électronique de nos biopsies semble montrer un processus apparemment contraire à celui du croissant: les cellules épithéliales situées au contact du dépôt, disparaîtraient remplacées par le matériel membranoïde qui constitue la synéchie.

c - Conclusion

Ces commentaires sur les caractéristiques morphologiques de la "hyalinose segmentaire" du glomérulo n'impliquent pas que cette lésion soit spécifique. En effet, c'est une lésion caractéristique de cette forme de glomérulo-néphrite segmentaire associée au syndrome néphrotique idiopathique, mais elle peut se rencontrer à titre occasionnel au cours d'autres glomérulo-néphrites segmentaires : telles que l'on en observe au cours d'une maladie de système (Purpura Rhumatoïde - L.E.D. - syndrome de Goodpasture - péri-artérite noueuse) ou d'une maladie d'Osler ou encore lors de l'association Protéïnurie- Hématurie. Dans tous ces cas cependant elle est associée à des caractères morphologiques et immunologiques différents :

- on observe essentiellement une nécrose éosinophile entourée d'une prolifération des cellules endothéliales et épithéliales du floculus, associée à un croissant épithélial. Les anses qui ne présentent pas cette nécrose peuvent être le siège d'une discrète prolifération épithéliale.

- Les résultats de l'étude immunologique faite par Berger sont différents et présentent des caractères propres à chacune des affections citées plus haut (9).

Cette hyalinose segmentaire peut également se rencontrer au cours de certaines hypertensions avec lésions vasculaires, dites de néphroangiosclérose, et lésions glomérulaires secondaires.

II - Le syndrome néphrotique

- 1°) La signification des lésions glomérulaires segmentaires au cours d'une néphrose lipoïdique idiopathique est inconnue.

La plupart des auteurs considèrent qu'elles apparaissent et compliquent l'évolution d'une néphrose lipoïdique à glomérules optiquement normaux (8-17-21-25-26-34-43) touchant d'abord les glomérules juxta-médullaires qui présenteraient une plus grande fragilité (43). Cette hypothèse s'appuie sur l'étude d'un certain nombre de documents itératifs. Il s'agit soit de biopsies sériées : Berger en rapporte quatre cas (8), Hayslett deux (25), Mme Gubler

quatre (21) , soit de l'étude d'une biopsie et d'une autopsie, Mac Govern en décrit quatre cas (35)

Ces documents montrent l'apparition de lésions segmentaires après neuf mois à seize mois d'évolution du syndrome néphrotique.

Nous retrouvons ce fait sur deux de nos biopsies sérieées de l'adulte après trois et six ans d'évolution de la maladie rénale.-Malheureusement le prélèvement est trop petit pour être représentatif de l'état du parenchyme rénal- et sur trois de nos documents itératifs de l'enfant après trois ans - huit ans et douze ans d'évolution. Un intervalle de neuf mois à cinq ans séparent les deux prélèvements.

Il faut insister cependant sur la précocité de ces lésions segmentaires puisque au cours de la première année d'évolution, quinze de nos malades montraient déjà un pourcentage appréciable d'atteinte glomérulaire. Des constatations identiques ont été signalées dans la littérature (8-23-26-27-42-43)

Ce fait a amené Madame Habib et Gubler à soulever l'hypothèse d'une entité particulière distincte dès le début de la néphrose lipoïdique à glomérules optiquement normaux. Aucune preuve jusqu'à présent ne peut trancher ce problème de façon formelle.

Pour tenter d'individualiser une telle entité anatomo-clinique, il nous a paru intéressant d'une part de l'étudier comparativement chez l'adulte et chez l'enfant- Nous avons vu précédemment que les tableaux réalisés étaient superposables- d'autre par de la comparer aux syndrômes néphrotiques à lésions glomérulaires minimes chez l'adulte.

2°) Résultats cliniques

Notre étude clinique a confirmé la majorité des données de la littérature.

a - Etiologie

Certains auteurs ont évoqué le rôle de l'infection des voies respiratoires (27) dans la constitution des lésions segmentaires du syndrome néphrotique; des facteurs allergiques ont éga-

lement été mis en cause. Nous n'avons pas retrouvé de façon notable l'existence de circonstances étiologiques particulières sur l'ensemble de nos cas de lésions segmentaires; pas plus d'ailleurs au cours de l'étude des cas de lésions minimales ainsi qu'il est habituel (5-15-21-24-25-29-35-44). La possibilité de hyalinose segmentaire induite par la corticothérapie a également été retenue (12-21-41) et finalement rejetée. Notre expérience confirme ces résultats : en effet six de nos malades présentant une hyalinose segmentaire n'ont jamais reçu de cortico-thérapie, par contre parmi les cas de lésions minimales certains avaient été traités d'une façon prolongée avant la biopsie.

b - Tableau clinique et biologique

Certains auteurs ont insisté sur la plus grande fréquence du syndrome néphrotique primitif chez le jeune garçon. Notre étude a trouvé un nombre équivalent d'hommes et de femmes. Par contre l'évolution nous est apparue plus défavorable chez la femme : sept malades sur dix qui ont évolué vers l'insuffisance rénale sont des femmes. M^r Gubler avait fait une constatation identique lors de son étude des lésions segmentaires chez l'enfant.

Le syndrome néphrotique primitif est décrit le plus souvent comme une maladie de l'enfant ou de l'adulte jeune. Dans notre série d'adultes, nous retrouvons en effet une fréquence maximum autour de vingt trois ans, cependant, trois de nos malades avaient plus de quarante ans au début de leur néphropathie.

Nous n'avons pas trouvé de différence notable entre les malades atteints de lésions minimales et ceux présentant des lésions segmentaires, au cours de l'étude des signes cliniques. Par contre, le syndrome biologique n'est pas exactement superposable.

Si l'importance de la protéinurie, l'hémoalbuminurie avec les modifications classiques de l'électrophorèse sont identiques quelle que soit la lésion;

Si l'existence d'une hyperlipémie est retrouvée à des taux comparables dans les deux séries, traduisant essentiellement l'importance de la poussée;

En revanche, l'existence d'une lématurie est remarquable au cours du syndrome néphrotique à lésions segmentaires. Nous avons

retrouvé un débit minute des hématies supérieur à 10 000 dans dix sept cas sur vingt deux pour l'adulte; dans dix sur seize pour l'enfant alors qu'il n'est retrouvé que huit fois sur trente six cas de lésions minimales.

Ce fait a également été rapporté par quelques auteurs (8-21-29).

L'existence et surtout la permanence de cette hématurie nous est apparue comme un élément de pronostic nettement défavorable : parmi nos dix malades ayant évolué vers l'insuffisance rénale, neuf avaient une hématurie supérieure à 10 000 et permanente pour sept d'entre eux.

c - L'évolution

Les modalités évolutives nous sont également apparues très différentes dans nos deux séries.

L'absence de remission est fréquente et péjorative au cours des syndrômes néphrotiques à lésions glomérulaires segmentaires : onze malades n'ont jamais eu de rémission; dix sont en insuffisance rénale.

L'évolution vers la remission complète est l'éventualité la plus fréquente pour les cas de lésions glomérulaires minimales : dix huit de nos malades sur vingt neuf cas d'évolution connue. Il est cependant difficile de parler de guérison, les rechutes étant fréquentes et pouvant apparaître longtemps après la rémission (5-46) Au contraire, au cours du syndrome néphrotique à lésions glomérulaires segmentaires, l'évolution d'une seule tenue vers l'aggravation et l'insuffisance rénale majeure est extrêmement fréquente. C'est ce que l'on trouve dans 55 % de nos cas (45% d'insuffisance rénale, 10% de syndrome néphrotique).

De nombreux auteurs ont également souligné la gravité de l'évolution qui s'attache à ces lésions segmentaires. Ainsi, Mac Govern au cours d'une étude de trente six cas de syndrome néphrotique à lésions minimales rapporte sept cas ayant constitué des lésions glomérulaires segmentaires et focales dont l'évolution s'est faite vers l'insuffisance rénale. Quatre d'entre eux sont décédés six mois à six ans après le début de la maladie (35).

Rich, Hepstinstall, Duffy entre autres signalent des cas

analogues.

L'étude de notre série d'enfants a confirmé en partie seulement ces faits. En effet, le pourcentage d'aggravation est moins élevé que chez l'adulte (25%), mais cette série est trop brève pour être représentative. De plus, l'étude détaillée de ces lésions chez l'enfant, faite par Gubler, retrouve un pourcentage d'évolution péjorative très important (35%). Cependant, cette évolution nous a paru être plus lente chez l'enfant. Six de nos adultes ont évolué vers l'insuffisance rénale en moins de trois ans, alors que les deux enfants en insuffisance rénale majeure ont eu une évolution de neuf à dix ans.

La littérature donne sur ce point des résultats assez variables. La durée moyenne de l'évolution vers l'insuffisance rénale est pour Madame Gubler, de cinq ans huit mois.

Hayslett rapporte un cas dont l'évolution a été rapidement péjorative : moins de deux ans.

Hepstinstall rapporte l'observation d'un garçon de douze ans ayant constitué une insuffisance rénale majeure en quelques mois.

d - Le traitement

Un autre point fondamental apparu au cours de notre étude comparative est la différence de réponse au traitement.

1°) Corticothérapie :

Alors que la corticothérapie obtient dans 70% des cas de lésions glomérulaires minimales étudiés ici, une remission complète pour des doses de 1mg/kg le plus souvent; ce qui est confirmé par de nombreux auteurs (5-19-22-24-28-40-45-47), l'échec est fréquent pour les lésions glomérulaires segmentaires : sept enfants sur quatorze cas traités, douze adultes sur seize n'ont eu aucune amélioration de leur syndrome néphrotique sous corticothérapie; ceci n'est retrouvé que dans trois cas sur vingt six pour les lésions glomérulaires minimales.

Nos résultats cependant doivent être discutés en ce qui concerne l'adulte; Le traitement d'attaque ayant été inférieur à 1mg/kg pour huit de ces cas.

Malgré cette réserve, la corticorésistance semble bien être une caractéristique des lésions segmentaires. Elle a d'ailleurs été soulignée par plusieurs auteurs (7-21-28-31-40-47). Elle n'a pas été obligatoirement synonyme d'évolution défavorable. En effet, deux de nos malades adultes corticorésistants et trois enfants ont évolué vers la rémission partielle après l'arrêt du traitement. Ce fait a déjà été signalé dans la littérature (8-21)

2°) Les immunosuppresseurs

Pour beaucoup la corticorésistance est l'indication d'une thérapeutique immunosuppressive. Les drogues ont été utilisées dans nos séries sous forme de 6 mercaptopurine et de chlorambucil. Les anglosaxons utilisent plus volontiers le cyclophosphamide et l'azothioprine.

Nos cas de lésions minimales ainsi traités sont trop peu nombreux pour nous permettre de conclure, mais la littérature montre l'efficacité de cette thérapeutique pour les malades corticorésistants ou corticodépendants (2-30-31-32-38-). Cependant, ce traitement n'est pas dépourvu d'inconvénients et les résultats ne sont pas constants (1-31)

Au cours du syndrome néphrotique à lésions glomérulaires segmentaires ces drogues ont été employées pour neuf adultes et six enfants. Nous n'avons pas obtenu de résultat positif en ce qui concerne la corticorésistance : neuf malades corticorésistants ont été traités, un enfant seulement a évolué vers la rémission complète. Une action plus favorable est obtenue chez les malades cortico-sensibles dont l'évolution est entrecoupée de nombreuses rechutes et chez ceux devenus corticodépendants : nous avons observé trois rémissions partielles et deux rémissions complètes pour cinq malades de ce type.

Des résultats un peu plus favorables mais également incomplets sont rapportés par de nombreux auteurs (1-7-21-30-31).

VIII-CONCLUSION

Notre étude a porté essentiellement sur la lésion glomérulaire de hyalinose segmentaire et focale au cours du syndrome néphrotique idiopathique de l'adulte.

A l'aide de la microscopie optique, de l'étude en microscopie électronique et de l'immunofluorescence, nous avons essayé de dégager les caractères morphologiques propres à cette lésion : sa répartition focale dans le parenchyme rénal - son aspect segmentaire avec deux caractéristiques fondamentales : l'existence de dépôts anormaux dans la membrane basale des anses capillaires - la présence d'une synéchie floculo-capsulaire, associées à un fait négatif important - l'absence de prolifération cellulaire endo-capillaire.

Le mécanisme de cette lésion peut-être aussi bien un processus immunologique si l'on considère que la présence d'immunoglobulines IgM et γ C entre pour une part importante dans la constitution de la lésion, qu'une réaction locale du glomérule à une filtration exagérée et persistante des protéines sériques. Dans une telle hypothèse les lésions particulières des cellules épithéliales ou de la membrane basale dont la perméabilité est fortement augmentée serait la lésion initiale et la fixation d'Immunoglobuline ne serait qu'un phénomène secondaire.

Cette lésion est caractéristique de la glomérulo-néphrite segmentaire du syndrome néphrotique idiopathique à glomérules par ailleurs optiquement normaux. Elle ne lui est cependant pas spécifique.

L'étude de quelques uns de nos documents itératifs et surtout de la littérature montre que cette lésion apparaît à dates variables lors de l'évolution du syndrome néphrotique idiopathique à lésions glomérulaires minimales. Il faut cependant insister sur la précocité de son existence dans les cas que nous avons analysé et sur la réserve pronostique qui l'accompagne. La différence d'évolution nous est en effet apparue très nette dans notre étude comparative - l'insuffisance rénale étant bien souvent le terme des syn-

drômes néphrotiques à lésions glomérulaires segmentaires tandis qu'une majorité de guérison, pour autant que ce terme puisse être employé, est observé dans le syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimales.

L'existence d'une lésion segmentaire au cours du syndrome néphrotique idiopathique s'accompagne le plus souvent de caractères cliniques qui le différencient du syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimales : ainsi bien que les signes habituels de syndrome néphrotique ne présentent aucune particularité, l'association d'une hématurie, l'absence fréquente de rémission individualisent cette glomérulonephrite segmentaire et contribuent à faire évoquer un pronostic défavorable.

La corticorésistance nous est apparue au cours de cette étude comme une particularité fréquente et remarquable posant le problème de la conduite thérapeutique - les doses inférieures à 1 mg/kg nous ont semblé spécialement peu actives -.

Les immunosuppresseurs dans notre série, n'ont apporté que des résultats très incomplets.

Observation 1 - G. Marie-Louise née en 1920

Pas d'antécédent en dehors d'une protéinurie transitoire au cours de la deuxième et dernière grossesse.

Novembre 1960 (40 ans) : apparition d'oedèmes des membres inférieurs et d'une protéinurie à 7g/l

Janvier 1961 : mise en évidence du syndrome néphrotique :

Protéinurie 4,9 g/l	Lipémie 19,5g/l
Protidémie 38 g/l	Alb : 41 gl : $\times_1 4 \times_2 28$ / $\times 14 \times 12$
Pas d'hématurie	Azotémie 55 cg
Pression artérielle normale	

Un traitement corticoïde est commencé (cortancyl 0,5 mg/kg) et est poursuivi pendant six mois, associé pendant trois semaines à des extraits thyroïdiens, sans obtenir aucune amélioration.

Juin 1961 : Hospitalisation dans le service.

Il existe des oedèmes discrets.

Proteinurie 15g/24h	Lipémie 12g
Protidémie 48g/l	Alb : 36 gl : $\times_1 5 \times_2 21$ / $\times 17 \times 19$
Hématurie 15 200 H/mm	Leucocyturie 58 900
Azotémie 35 cg	Clearance urée 48 ml/mm
Elimination de la PSP 60% à la 70ème minute	

La biopsie rénale (pratiquée) montre des lésions segmentaires sur 60% des glomérules; peu de lésions tubulo-interstitielles; des vaisseaux normaux.

Aucun traitement corticoïde n'est entrepris, la malade étant jugée corticorésistante à la suite de la première cure de six mois.

Elle n'est pas revue par la suite dans le service.

En 1966 : une lettre du médecin traitant affirme la rémission complète.

En résumé :

Syndrome néphrotique apparu à 41 ans n'ayant pas réagi à un traitement corticoïde à faible dose. En rémission complète aux derniers examens.

Observation 2 - M. Nicole née en 1943

Pas d'antécédents particuliers en dehors d'angines fréquentes - Recherche négative d'une protéinurie en 1959.

En décembre 1960 (17 ans) - découverte d'une protéinurie de 11,9g/24h à l'occasion d'un examen systématique.

En janvier 1961 apparition d'œdème modérés. Un traitement symptomatique est entrepris par Chophytol, Lespenephryl et régime sans sel. L'azotémie est à 50 cg. Sans amélioration.

De janvier à juillet 1961 : hospitalisation à Gueret. Le syndrome néphrotique est typique ; sans hématurie.

Il existe une baisse de la fonction rénale.

Clearance urée 30 ml/mn

PSP 40% à la 70e minute

Un traitement corticoïdes à faibles doses alors est poursuivi pendant 20 jours associé aux diurétiques et antibiotiques.

De juillet 1961 à mars 1962 : pas d'amélioration

La malade est vue dans le service pour la première fois en mars 1962 pour une Biopsie rénale. Il n'y a pas d'œdème mais sur le plan biologique un syndrome néphrotique pur avec début d'insuffisance rénale.

Protéinurie 8,6g/24h

Protidémie 53g/l

Alb : 49 *₁ 5 *₂ 13 *₃ 15 *₄ 16

Azotémie 30 cg

Clearance urée 35 ml/mn

Elimination de la PSP à 30% à la 70e minute

Pression artérielle normale

Pas de traitement jusqu'en novembre 1963. L'état rénal est inchangé.

On met en route une corticothérapie à 1 mg/kg pendant trois mois qui n'entraîne aucune amélioration.

La chimiothérapie par Purinethol (100mg/jr) est donné pendant 10 jours sans résultat.

Cette thérapeutique est alors relayée par une cure de Plaquenil.

L'insuffisance rénale s'aggrave, et, en octobre 1965 la malade est revue en syndrome néphrotique avec une azotémie à 146 cg et une hypertension artérielle 17/20 s'accompagnant d'une rétinopathie au stade 3.

Cette malade n'a plus été revue dans le service depuis décembre 1965

La biopsie rénale montrait des lésions segmentaires sur 45% des glomérules, une ~~fibrose~~ tubulo-interstitielle en travée avec de nombreux lipophages. Les vaisseaux étaient normaux.

En résumé :

Syndrôme néphrotique ayant débuté à l'âge de 17 ans, ayant évolué vers l'insuffisance rénale en moins de deux ans sans aucune rémission.

Observation 3 - C. Jacqueline née en 1925

Antécédents : un épisode de tuberculose pulmonaire en 1948

Pas d'antécédents urinaires.

Octobre 1956 (31 ans) : à la suite d'une pharyngite apparition d'œdèmes des membres inférieurs et de la face.

Novembre 1956 : découverte d'une protéinurie à 7 g/l

Décembre 1956 : hospitalisation

Protéinurie 7,5g/24h

Protidémie 53g/l dont 21g/l d'albumine

Lipémie 17g/l

Hématurie 10 000 H/mn

Fonction rénale normale

Azotémie 25 cg

Clearance de l'urée 50 ml/mn

Élimination de la PSP 82% à la 70e minute

Pression artérielle normale

Seul un traitement symptomatique est entrepris.

De décembre 1956 à octobre 1957 : persistance du syndrome néphrotique biologique.

En octobre 1957 : une poussée d'œdème avec ascite et épanchement pleural gauche entraîne une nouvelle hospitalisation.

Un essai de corticothérapie est tenté mais n'est pas poursuivi au-delà de quinze jours devant l'apparition d'une hyperleucocytose.

En janvier 1958 nouvel anasarque - nouvelle hospitalisation

Les perturbations biologiques sont très importantes

Protéinurie 23g/24h

Protidémie < 47g/l

Lipémie 39g/l

Hématurie 40 000 H/mn

Leucocyturie 230 000

Azotémie 30 cg

Clearance de l'urée 25 ml/mn

Pression artérielle normale

A cette date, une biopsie rénale est pratiquée qui montre l'existence de lésions segmentaires étendues sur tous les glomérules avec une atteinte tubulo-interstitielle importante et une endartérite des gros vaisseaux.

Un traitement par extraits thyroïdiens est commencé.

L'état général s'aggrave progressivement et la malade meurt en insuffisance rénale en août 1959 après deux ans et huit mois d'évolution.

En résumé :

Syndrôme néphrotique apparu à l'âge de 35 ans, n'ayant jamais reçu de corticothérapie notable et ayant évolué sans rémission vers l'insuffisance rénale en un an et trois mois.

Observation 4 L. Marcel né en 1918

Aucun antécédent notable

Deux recherches de protéinurie ont été négatives à 20 et 28 ans.

En septembre 1957 (39 ans) : apparition brutale d'oedèmes des chevilles et de la face s'accompagnant d'une oligurie. On découvre une protéinurie à 7,6g/l

En novembre 1957 : hospitalisation. Il existe alors un syndrome néphrotique franc.

Protéinurie 18g/24h

Protidémie 47g/l dont albuminurie 14g/

Lipémie 16,5g/l

Hématurie 10 000

Azotémie 32 cg

Clearance de l'urée 47 ml/mn

Pression artérielle normale.

Une première biopsie rénale montre uniquement des lésions glomérulaires minimes mais le fragment est petit.

Un traitement par Cortancyl est entrepris dont nous ignorons la dose et la durée.

En janvier 1958 : nette amélioration du syndrome néphrotique.

Protéinurie : 0

Protidémie 61g/l. Il existe cependant une hématurie 10 000 H/mn

et une leucocyturie 220 000.

A cette date, une infection urinaire est traitée par Furadoïne.

La corticothérapie est poursuivie pendant quatre mois à la dose de 0,5mg/kg

Rémission complète jusqu'en octobre 1958

A cette date, première rechute uniquement biologique.

Nouvelle cure de Cortancyl pendant trois mois.

La rémission apparaît après un mois de traitement.

En mars 1959 : deuxième rechute traitée aux mêmes doses pendant deux mois.

Protéinurie 15g/24h

Protidémie 42g/l

Hématurie 6 000

Une deuxième biopsie montre à coté des lésions glomérulaires minimes deux glomérules fibreux en pains à cacheter.

Pas de rémission après cette troisième cure de corticoïdes.

Seul est poursuivi un traitement diététique plus des extraits thyroïdiens jusqu'en

Mars 1960 guérison apparente complète qui se maintient jusqu'en janvier 1965 avec cependant apparition d'une haute tension artérielle en juin 1964.

En janvier 1965 troisième rechute clinique et biologique

Protéinurie 14g/24h Protidémie 43g/l

Alb. 23 gl. * 1 8 2 24 27 16

Hématurie 38 000

Il existe une baisse de la fonction rénale

Azotémie 50 cg avec clearance de l'urée 40 ml/mn

Augmentation de la pression artérielle 20/10 avec

Rétinopathie au stade 2

Une troisième biopsie montre l'existence d'une lésion segmentaire et de quatre glomérules fibreux pour glomérules.

Une nouvelle cure de Cortancyl à la dose de 0,5 mg/kg est poursuivie pendant un an.

La fonction rénale revient rapidement à la normale et cinq mois après le début du traitement la rémission est complète. Seule persiste l'hypertension.

De mai 1965 à juin 1969 date à laquelle le malade est vu pour la dernière fois:

Persistance de la rémission.

En résumé :

Syndrôme néphrotique apparu à 39 ans cortico-sensible à rechutes.

En rémission complète depuis quatre ans.

Observation 5. S. Annie née en 1930

Bien portante jusqu'en 1945

Pas d'antécédents personnels, mais deux frères sont atteints de maladie rénale non précisée

En 1945 : découverte d'une protéinurie à l'occasion d'une vaccination.

En 1949 : devant l'existence d'oedèmes et de protéinurie, un traitement par extraits thyroïdiens est entrepris qui entraîne la remission clinique mais la protéinurie persiste

Entre 1950 et 1956 : la malade mène à terme deux grossesses qui se déroulent normalement malgré l'augmentation passagère de la protéinurie.

En janvier 1956 : la malade a une fonction rénale normale

Syndrôme néphrotique franc avec hématurie microscopique

Il existe une hypertension à 17/10

En mars 1959 Première hospitalisation dans le service.

Les examens biologiques montrent :

Protéinurie 2,2g/24h

Protidémie 59g/l

Lipémie 19g/l

Pas d'hématurie

Fonction rénale normale

Azotémie 22 cg avec clearance de l'urée à 56 ml/mn

Pression artérielle 15/9

Une biopsie rénale est pratiquée qui montre l'existence de lésions segmentaires sur 40% des glomérules, une discrète atteinte tubulo-interstitielle, des vaisseaux normaux.

Aucun traitement n'est institué.

En juillet 1959 : hospitalisation pour phlébite post-opératoire ; seule persiste une protéinurie de 2 g/24h

En avril 1962 : Troisième hospitalisation pour bilan rénal.

Protéinurie 2,8 g/24h

Protidémie 65g/l avec alb. 35g/l

Lipémie 9g/l

Pas d'hématurie

La fonction rénale est diminuée

Azotémie 30 cg avec clearance de l'urée 38 ml/mn et une élimination de la PSP de 40% à la 70e minute.

L'hypertension s'accompagne d'une rétinopathie au stade 2

En février 1965 : Il existe une insuffisance rénale majeure :

Azotémie 85 cg

Clearance de l'urée 14 ml

Clearance de la créatinine 23 ml avec retentissement vasculaire important.

Tension artérielle 17/10

Rétinopathie stade 3

Le syndrome néphrotique est dissocié.

Protéinurie 3g/24h

Protidémie 68g/l

Lipémie 10g/l

Hématurie 11 000

La malade meurt trois mois plus tard d'une hémorragie cérébrale.

En résumé :

Syndrome néphrotique ayant évolué vers l'insuffisance rénale majeure en dix huit ans sans aucune rémission complète.

Observation 6 : M. Hélène née en 1935

Aucun antécédent pathologique avant 1959. Deux grossesses normales.

En novembre 1959 à l'occasion d'un épisode de cystite on découvre une protéinurie à 6,5 g/l.

Un mois plus tard, apparition d'oedèmes des membres inférieurs.

La malade est alors hospitalisée dans le service en décembre 1959.

Protéinurie 5,7 g/24h

Protidémie 4,5 g/l Alb. 35% gl. 1 5 2 10 16% 24%

Lipémie 14 g/l

Hématurie 6 000

Fonction rénale normale

Tension artérielle normale.

La biopsie rénale montre l'existence de 15% de lésions segmentaires à prédominance juxta-médullaire, une discrète atteinte tubulo-interstitielle, des vaisseaux normaux.

La malade est traitée par ACTH en 2 cures de 10 jours de 100 mg et Triamcino-
lone (dose inconnue) pendant un mois.

Le syndrome néphrotique persiste, inchangé jusqu'en novembre 1961 malgré deux cures de corticothérapie dont une de dix mois : cortancyl à dose de 1 mg/kg suivi de doses plus faibles.

En novembre 1961 : une nouvelle hospitalisation montre la persistance du syndrome néphrotique qui s'accompagne d'une hématurie 80 000 f./mn et d'une leucocyturie 22 000.

La fonction rénale est alors normale. Azotémie 25 cg, clearance de l'urée 60 ml/mn.

La malade est mise à un traitement anti-inflammatoire : Plaquenil.

Cette malade est alors perdue de vue jusqu'en 1968, date à laquelle on apprend qu'elle est en insuffisance rénale majeure et traitée par hémodialyse.

En résumé :

Syndrome néphrotique apparu à 24 ans, cortico-résistant ayant évolué sans rémission vers l'insuffisance rénale majeure en huit ans.

Observation 7 R. Adventino né en 1940

Pas d'antécédents notables

A la suite d'une angine, découverte en décembre 1961 d'un syndrome néphrotique à l'occasion d'une poussée oedémateuse.

Protéinurie 4,9 g/l

Protidémie 47g/l

Lipémie 8 g/l

Azotémie 35 cg

Un traitement corticoïde par Triamcinolone est suivi pendant un mois (doses inconnues) associé à une antibiothérapie.

En janvier 1962 Hospitalisation dans le service. Il existe alors des oedèmes modérés.

Protéinurie 5g/24h

Protidémie 45g/l avec un taux Alb. 35% gl. Δ_1 5 Δ_2 10 Δ 16 x 24

Lipémie 8,5g/l

Hématurie 5 000 H/mm

Le taux des A S L O n'est pas élevé.

Fonction rénale normale

Pression artérielle normale

Une biopsie est pratiquée qui montre une hyalinose de 60% des glomérules, des travées de fibrose interstitielle, des vaisseaux normaux.

Un traitement par Cortancyl à la dose de 1mg/kg est poursuivi pendant trois mois sans résultat.

En septembre 1962 le syndrome néphrotique biologique persiste inchangé sans hématurie, sans altération de la fonction rénale et évolue vers la remission partielle en dehors de tout traitement.

En juin 1966 persiste seulement une protéinurie à 0,2g/24h. La fonction rénale est normale. La pression artérielle également.

Cette rémission partielle persiste, mais, en février 1970 on note pour la première fois l'apparition d'une hypertension 18/10.

En résumé : Syndrome néphrotique apparu à l'âge de 21 ans, ayant évolué en 4 ans et 10 mois vers la rémission partielle en dehors de tout traitement corticoïde.

Observation 8 G. Laurence née en 1943

En 1960 des anthralgies avaient fait pratiquer une recherche de protéinurie (-)

En juin 1961, à l'occasion d'un malaise général et d'œdèmes des chevilles et des paupières, découverte d'un syndrome néphrotique.

Un traitement par Medrol (doses inconnues) associé à une antibiothérapie est poursuivi pendant trois semaines.

En juillet 1961, devant la persistance des signes cliniques et biologiques, une corticothérapie à doses faibles (0,7 mg/kg) est poursuivie pendant quatre mois.

Ce traitement entraîne une rémission clinique mais le syndrome néphrotique persiste inchangé.

En février 1962, devant l'apparition d'un anasarque avec oligurie, une corticothérapie avec cortancyl (0,7 mg/kg) est reprise pendant un mois et demi.

En mars 1962, la malade est hospitalisée dans le service pour la première fois.

Il existe alors :

Protéinurie 3 g/24h	Protidémie 51 g/l avec un taux d'ALB 53%
Gl. $\begin{matrix} 1 & 5 & 2 \\ 20 & 22 \end{matrix}$	
Lipémie 12 g/l	Hématurie 17 000
Fonction rénale normale	Azotémie 25 cg
Clearance de l'urée 52 ml/mn	
Tension artérielle normale	

La biopsie rénale pratiquée en avril 1962 montre l'atteinte de 30% des glomérules, grandes lésions segmentaires s'accompagnant d'une fibrose discrète de l'interstitium. Les vaisseaux sont normaux.

Une cure de Cortancyl à doses faibles est poursuivie pendant six mois. La rémission partielle apparaît après deux mois de traitement : protéinurie 1 g/24h

En avril 1963 une rechute biologique fait reprendre le traitement pendant un an.

Une deuxième biopsie est pratiquée à Nantes dont nous ne connaissons pas les résultats.

Cette nouvelle cure de Cortancyl entraîne rapidement une rémission partielle

En juin 1964 nouvelle rechute : Protéinurie 8 g/24h Protidémie 60 g/l

De 1964 à mars 1968 Le syndrome néphrotique persiste malgré plusieurs cures de

cortico-thérapie à doses faibles, de durée variable.

Aux derniers examens pratiqués, cette malade présentait un syndrome néphrotique biologique sans altération de sa fonction rénale.

Protéimurie 3,2 g/24h

Protidémie 43 g/l

Lipémie 7 g

Hématurie 0

En résumé :

Syndrome néphrotique apparu à 18 ans n'ayant réagi que partiellement à la corticothérapie à faible dose restant inchangé après 7 ans d'évolution.

Observation 9 M. Jeanine née en 1925

Dans les antécédents de cette malade, on retrouve seulement des dorsalgies traitées par Phenylbutazone et Triamcinolone. Aucun antécédent rénal.

En août 1962 apparition brutale d'un syndrome néphrotique qui se révèle par des oedèmes et des troubles digestifs.

En octobre 1962 Hospitalisation dans le service.

A cette date, les oedèmes ont disparu. Les examens biologiques montrent :

Protéinurie 8,6 g/24h	Protidémie 54g/l
Alb. 35% Gl. 4 6 2 22 3 14 21	
Lipémie inconnue	Hématurie 140 000
Leucocyturie 270 000	
Baisse de la fonction rénale	
Azotémie 77 cg	Clearance de l'urée 20 ml/mn
Pression artérielle normale	

La biopsie rénale est pratiquée et montre une hyalinose de 50% des glomérules avec une discrète infiltration inflammatoire de l'interstitium. Pas d'atteinte vasculaire.

Un traitement par Plaquenil est suivi pendant six mois.

Le syndrome néphrotique persiste inchangé, en mai 1964 il s'accompagne d'une infection urinaire avec une leucocyturie à 550 000 L/mn, d'une hématurie à 29 000. La fonction rénale est diminuée : azotémie 28 cg, clearance de l'urée 40 ml/mn.

Cette malade est revue régulièrement. L'évolution se fait progressivement vers la rémission partielle.

En novembre 1966 seule persiste une protéinurie minime 0,3 g/24h. La fonction rénale est inchangée. La pression artérielle est normale.

De novembre 1966 à janvier 1970 des examens réguliers ne montrent aucune modification de la maladie rénale.

En résumé :

Syndrome néphrotique apparu à 37 ans ayant évolué spontanément vers la rémission partielle en quatre ans et deux mois et qui le reste depuis plus de trois ans.

Observation 10 L. M. Jean-François né en 1906

En juillet 1958 apparition d'un syndrome néphrotique révélé par des oedèmes maléolaires.

En septembre 1958 le malade est hospitalisé pour pratiquer une biopsie rénale.

A cette date, le syndrome néphrotique est franc :

Protéinurie 3,6 g/24h	Protidémie 55 g/l
Lipémie non connue	Pas d'hématurie
Fonction rénale abaissée	Azotémie 40 cg
Clearance de l'urée 30 ml/mn	
Elimination de la PSP 70% à la 70e minute.	

La biopsie rénale montre des lésions glomérulaires minimales, pas de lésion tubulo-interstitielle, ni des vaisseaux.

Une cure de 10 jours d'ACTH (100 mg/jr) est entreprise, suivie de Cortancyl pendant six mois (doses inconnues).

Cette cortico-thérapie doit-être interrompue après six mois en raison de troubles psychiques. Il n'existe pas alors d'amélioration du syndrome néphrotique sur le plan biologique.

De mars à juillet 1959 état stationnaire

En juillet 1959 une poussée oedémateuse entraîne une nouvelle cure de cortico-thérapie à doses faibles pendant six mois. On obtient une rémission clinique mais le tableau biologique est inchangé avec hématurie à 7 000 H/mn la fonction rénale est normale, il existe une nette tendance hypertensive : 18/10

De juillet 1959 à janvier 1962 aucune nouvelle de ce malade.

En janvier 1962 il est hospitalisé à Tenon pour une deuxième biopsie qui montre 30% des lésions glomérulaires à type hyalinose ; pas de lésion tubulo-interstitielle mais une artériosclérose nette.

A cette date, Protéinurie 8,6 g/24h, protidémie 45g/l, pas d'hématurie.

De 1962 à 1966 Le malade n'est pas revu, mais on apprend qu'il a fait quatre rechutes toutes sensibles à la corticothérapie.

En mars 1966 il est revu en syndrome néphrotique dans le service du Professeur

RICHET, il n'existe pas à cette date d'insuffisance rénale.

En résumé :

Syndrôme néphrotique apparu à l'âge de 52 ans ayant évolué par poussées et restant un syndrome néphrotique après 7 ans et 6 mois d'évolution.

Observation 11 R. Marie Noelle née en 1936

Jusqu'en 1959 aucun antécédent pathologique notable. Une recherche de protéinurie pratiquée en 1958 est négative.

En mai 1959 à l'occasion d'un examen systématique découverte d'une protéinurie à 10 g/l.

Trois mois plus tard, l'apparition d'œdèmes entraîne l'hospitalisation de la malade à Annonay.

Les examens biologiques montrent :

Protéinurie 2,4 g/24h	Protidémie 65 g/l
Lipémie inconnue	Pas d'hématurie
Azotémie 25 cg	

Une biopsie rénale est pratiquée. Nous n'avons pu voir la lame. Les glomérules sont décrits comme normaux et l'interstitium inflammatoire.

Une cortico-thérapie à faibles doses est entreprise en juillet 1960 après 10 mois de traitement, celui-ci doit-être interrompu devant l'apparition d'un syndrome dépressif.

De juillet 1960 à mai 1963 les examens biologiques sont pratiqués régulièrement et montrent la persistance d'une protéinurie

En mai 1963 hospitalisation dans le service.

Il n'existe pas alors d'œdème. Les examens biologiques montrent :

Protéinurie 17g/24h	Protidémie 55g/l
Alb. 34% G1 : α_1 4 α_2 24 β 20 γ 17	
Lipémie 22,2 g/l	Hématurie 14 000
Fonction rénale nettement diminuée	
Azotémie 65 cg/l	Clearance de l'urée 20 ml/mn
Elimination de la PSP 15% à la 70e minute	
Tension artérielle normale	

La biopsie rénale montre des lésions de hyalinose segmentaire sur 80% des glomérules avec atteinte tubulo-interstitielle importante, pas de lésion vasculaire.

Un traitement par Plaquenil est entrepris sans résultat.

Le malade est de nouveau hospitalisé en juin 1963 puis en septembre 1963.

Son état rénal est inchangé.

Protéinurie 14 g/24h Protidémie 40g/l
Alb. 31% G1 : $\times$ 1 5 $\times$ 2 36 / 3 10 $\times$ 18
Hématurie 7 000 Azotémie 85 cg
Pression artérielle normale
Il existe cependant une rétinopathie au stade 2

La malade n'a pas été revue dans le service depuis.

En résumé :

Syndrôme néphrotique apparu à 23 ans ayant évolué vers l'insuffisance rénale en quatre ans sans jamais de rémission.

Observation 12 S. Claude né en 1932

Aucun antécédent notable jusqu'en janvier 1963

A cette date, début de la maladie par des oedèmes malléolaires

Il existe alors :

Protéinurie 5,4 g/l

Protidémie 59 g/l

Alb. 56% Gl: α_1 4 α_2 13 β 14 γ 13

Lipémie 15 g/l

Hématurie microscopique (chiffre non précisé)

Fonction rénale normale

Azotémie 20 cg/l

Clearance de l'urée 60 ml/min

Elimination de la PSP 60% à la 70e minute

Pression artérielle normale

Une cortico-thérapie à la dose de 0,9 mg/kg est suivie pendant six mois mais ce traitement n'entraîne pas d'amélioration du syndrome néphrotique biologique.

En juin 1963 Hospitalisation dans le service. Il existe toujours une protéinurie importante : 7 g/24h

Protidémie 44 g/l

Lipémie 10 g/l

Hématurie 10 g/l

Tension artérielle 14/9

Fonction rénale non altérée.

Une biopsie rénale est pratiquée et montre une atteinte segmentaire de 8% des glomérules avec lésion tubulo-interstitielle modérée; les vaisseaux sont normaux.

La cortico-thérapie interrompue pendant un mois est reprise à la même dose pendant trois semaines puis à doses faibles pendant trois mois, sans résultat.

De juin 1963 à avril 1965 le syndrome néphrotique persiste inchangé

En avril 1965 une nouvelle poussée oedémateuse entraîne la reprise du traitement à doses faibles et discontinues associée à de la Nivaquine.

Ce malade est revu un an après. Seule persiste une protéinurie à 3 g/24h. Toutes les autres constantes biologiques sont normales. Cette protéinurie a diminué progressivement.

Aux derniers examens, en mai 1969 les examens biologiques montraient seulement une protéinurie isolée à 1g/24h

En résumé : Syndrome néphrotique apparu à 31 ans ayant évolué vers la rémission partiel-

Observation 13 : M. José né en 1943

Les antécédents de ce malade manquent de précision. On a seulement la notion de l'existence d'une protéinurie à l'âge de 13 ans qui aurait disparu l'année suivante.

En janvier 1965 l'apparition d'œdèmes palpébraux fait pratiquer une recherche de protéinurie. Celle-ci est à 4,9g/l.

Un mois plus tard, hospitalisation dans le service.

Il existe alors :

Protéinurie 8 g/24h	Protidémie 50 g/l
Alb. 33% Gl. $\times_1$ 6 $\times_2$ 23 Δ 16 $\times$ 23	
Lipémie 7 g/l	Hématurie 67 000
Fonction rénale normale	Azotémie 28 cg
Clearance de l'urée 78 ml/min	Pression artérielle normale.

La biopsie faite en mars montre l'existence de lésions segmentaires sur 40% des glomérules avec un aspect de dégénérescence tubulaire. Pas de lésions vasculaires.

Une corticothérapie par cortancyl à la dose de 1 mg/kg est entreprise pendant six mois et suivie d'un traitement à doses plus faibles pendant six autres mois. La rémission partielle apparaît après trois mois de traitement. La protéinurie disparaît complètement en avril 1966.

Le malade est vu pour la dernière fois en juin 1966 en rémission complète.

En résumé :

Syndrôme néphrotique apparu à l'âge de 22 ans ayant évolué en un an vers la rémission complète sous corticothérapie, mais le recul est trop bref pour parler de guérison.

Observation 14 D. Nicole née en 1949

Bien portante jusqu'en mai 1966. A cette date, apparition d'oedèmes du visage et des chevilles.

En juillet 1966 : hospitalisation dans le service. Les examens biologiques mettent en évidence un syndrome néphrotique pur.

Protéinurie 10 g/24h	Protidémie 42g/l
Alb. 34% Gl_{12} 4 α_2 27 β_{12} X 22	
Lipémie 12 g/l	Pas d'hématurie
Fonction rénale normale	Azotémie 25 cg
Clearance de l'urée normale	Pression artérielle normale

Une biopsie rénale est pratiquée qui montre l'existence de lésions segmentaires sur 15% des glomérules, pas d'atteinte tubulo-interstitielle, pas d'atteinte vasculaire.

Un traitement par Cortancyl à la dose de 1 mg/kg est entrepris.

Deux mois plus tard, étant donné l'échec de ce traitement on en adjoint du Purinethol à la dose de 1 mg/kg qui sera poursuivi pendant un mois.

En novembre 1966 Il n'existe aucune amélioration - au contraire, la malade est hospitalisée dans un tableau d'anasarque. Les examens biologiques montrent :

Protéinurie 7 g/24h	Protidémie 39 g/l
Lipémie 22g/l	Pas d'hématurie
Fonction rénale normale	

La chimiothérapie est arrêtée et le cortancyl remplacé par du Betnesol (10 mg/jr). Seule une rémission clinique est obtenue.

L'apparition d'une glycosurie entraîne l'arrêt progressif de la cortico-thérapie.

En décembre 1966 Nouvelle cure d'immunosuppresseur par Chloraminophène pendant deux mois à la dose de 0,2 mg/kg.

Ce traitement doit-être interrompu fin janvier 1967 pour leucopenie.

Aucune amélioration du syndrome néphrotique

En avril 1967 nouvelle hospitalisation pour pratiquer une deuxième biopsie rénale.

Le tableau biologique est inchangé

Protéinurie 11,5g/24h

Protidémie 40g/l

Lipémie 17g/l

Hématurie < 10 000

Il existe à cette date une baisse de la fonction rénale, l'azotémie est à 56 cg.

Les clearances de l'urée et de la créatinine sont diminuées de moitié.

D'avril 1967 à août 1969 le syndrome néphrotique persiste s'accompagnant d'une hématurie importante (> 100 000 H/mn en novembre 1967)

L'état général s'aggrave progressivement.

En août 1969 la malade est hospitalisée en grande insuffisance rénale avec retentissement vasculaire : tension artérielle 18/4 ; rétinopathie stade 3.

Le syndrome néphrotique persiste avec une protéinurie plus faible 1,4g/24h protidémie 55 g/l, lipémie 13 g/l

Le traitement par hemodialyse chronique débute fin août 1969 et cette malade est greffée en février 1970

En résumé :

Syndrome néphrotique apparu à 17 ans ayant évolué sans rémission vers l'insuffisance rénale.

Observation 15 V. Bruno né en 1945

Bien portant jusqu'en décembre 1965

En janvier 1966 trois semaines après une pharyngite l'apparition d'oedèmes entraîne une recherche de protéinurie qui est positive.

Le malade est hospitalisé à Strasbourg un mois plus tard - Il existe alors un syndrome néphrotique franc :

Protéinurie 10 g/l

Protidémie 40g/l

Lipémie 17 g/l

Diminution de la fonction rénale

Azotémie 68 cg

Clearance de l'urée 20 ml/mn

Le syndrome néphrotique s'accompagne d'une hématurie microscopique dont le taux n'est pas connu.

Une cortico-thérapie par cortancyl (0,5 mg/kg) est suivie pendant quatre mois. La caryolysine y est associée mais les doses et durée sont inconnues.

Aucune amélioration.

En mai 1966 Hospitalisation dans le service.

Il existe alors :

Protéinurie 6,5 g/24h

Protidémie 37 g/l

Alb. 42% Gl. α_1 9, α_2 19 β 18 γ 12

Lipémie 15 g/L

Hématurie 40 000

Fonction rénale normale

Azotémie 26 cg

Clearance de l'urée 60 ml

Pression artérielle normale

Une biopsie rénale est pratiquée qui montre sur trente glomérules six lésions segmentaires, des travées de fibrose interstitielle, pas d'atteinte vasculaire.

Une cortico-thérapie à la dose de 2 mg/kg est entreprise pendant un mois, sans résultat. On associe alors à la dose de 0,5 mg/kg du cortancyl à la chimiothérapie: Chloraminophène 4 mg + Purinethol 100 mg. Ce traitement poursuivi pendant un an n'entraîne qu'une rémission clinique. La protéinurie reste 3g/24h, protidémie 51 g/l.

En juillet 1967 nouvelle hospitalisation pour une deuxième biopsie qui montre des lésions étendues : sur huit glomérules quatre lésions segmentaires et deux pains à cacheter.

Le tableau biologique est alors :

Protéinurie 11,5 g/24h

Protidémie 46g/l

Lipémie 11 g/l

Hématurie 150 000

Fonction rénale normale

Tension artérielle normale

Le même traitement : corticothérapie + chimiothérapie est poursuivi jusqu'en mars 1968, sans aucun résultat.

En mars 1968 le cortancyl est relayé par du Betnesol 20 mg/jr pendant deux semaines. Malgré ces doses,

Protéinurie 14 g/24 h

Protidémie 40 g/l

Alb. 27 % Gl. α_1 4, α_2 32 β 19 γ 16

Lipémie 21 g/l

Hématurie > 100 000 H/mn

La corticothérapie et les immunosuppresseurs sont arrêtés.

Un traitement par Indocid (3c/jr) est donné pendant six mois.

En juillet 1968 le syndrome néphrotique est inchangé et une nette diminution de la fonction rénale apparaît.

Azotémie 62 cg

Clearance de l'urée 27 ml/mn

Créatinine 18 mg/l

Clearance de la créatinine 68 ml/mn

Cette insuffisance rénale va s'aggraver rapidement.

Puis En juillet 1969 le malade est en insuffisance rénale majeure

Azotémie 167 cg

Clearance de l'urée 6 ml/mn

Créatinine 100 mg/l

Clearance de la créatinine 11 ml/mn

Protéinurie restant élevée : 11 g/24h

Le traitement par hémodialyse est commencé en septembre 1969 et fin octobre une greffe rénale est pratiquée.

En résumé :

Syndrome néphrotique apparu à 20 ans ayant évolué vers l'insuffisance rénale majeure en moins de quatre ans.

Observation 16 H. Marie Claude née en 1950

On retrouve dans les antécédents de cette malade l'existence d'une protéinurie à l'âge de deux ans dont nous n'avons pu avoir la preuve.

Toutes les vaccinations ont été effectuées normalement par la suite.

Pas d'antécédent pathologique jusqu'à l'âge de quinze ans.

En octobre 1965 apparition d'un syndrome oedémateux qui fait découvrir une protéinurie à 7g/l

En juin 1966 la malade est hospitalisée à Nantes dans le service du Professeur GUENET.

Une biopsie rénale est pratiquée. Nous n'avons pu voir les lames, mais le compte-rendu précise l'absence de lésions glomérulaires.

Une cortico-thérapie à doses 0,7 mg/kg est poursuivie pendant six mois sans aucun résultat.

En janvier 1967 aggravation du syndrome oedémateux.

Un traitement diurétique est poursuivi jusqu'en mai 1967, date à laquelle la malade est vue pour la première fois dans le service.

Il existe alors un syndrome néphrotique clinique et biologique.

Protéinurie 10 g/24h	Protidémie 44 g/l
Alb. 31% Gl. $\begin{matrix} 1 & 7 & 2 & 37 \\ & & & 18 & 7 \end{matrix}$	
Lipémie 9,2 g/l	Pas d'hématurie
Fonction rénale normale	Azotémie 32 cg
Clearance de l'urée 60 ml/mn	
Tension artérielle normale.	

Une biopsie rénale montre l'existence de petites lésions segmentaires sur 15 % des glomérules - des gouttelettes hyalines dans les tubes - le reste du parenchyme rénal est normal.

Une cortico-thérapie à la dose de 0,5 mg/kg associée à une chimiothérapie par Purinethol (1mg/kg) est poursuivie pendant un an. Puis le cortancyl est diminué et le Purinethol poursuivi aux mêmes doses.

La malade est revue régulièrement jusqu'en mars 1969. Il n'existe aucune rémission du syndrome néphrotique. La fonction rénale n'est pas altérée : azotémie 34cg, clearance de l'urée 58 ml/mn, la tension artérielle est normale.

Cette malade n'a pas été revue depuis.

En résumé :

Syndrôme néphrotique apparu à l'âge de 15 ans n'ayant eu aucune rémission en trois ans six mois d'évolution malgré une thérapeutique prolongée par corticothérapie et chimiothérapie.

Observation 17 C. Jean-Yves né en 1937

Pas d'antécédents particuliers à part une hépatite virale en 1960

La recherche de protéinurie lors d'un examen systématique est négative.

En juin 1965 apparition brutale d'oedèmes des membres inférieurs qui se généralisent rapidement réalisant un anasarque. Il existe de plus une oligurie.

Le syndrome biologique est franc.

Protéinurie 18g/24g	Protidémie 42g/l
Alb. 26% gl. 1 8 2 30 19 17	
Lipémie 19g/l	Hématurie 17 000
Azotémie 112 cg	Clearance de l'urée 20 ml/mn

Ce syndrome néphrotique s'accompagne de troubles électrolytiques importants.

Une violente crise douloureuse abdominale et l'aggravation de l'état général font pratiquer une intervention qui révèle une invagination du grêle.

Par la suite, la fonction rénale redevient rapidement normale :

Azotémie 25 cg	Clearance de l'urée 50 ml/mn
----------------	------------------------------

L'état général s'améliore, mais le syndrome néphrotique persiste.

En septembre 1965 Une biopsie rénale est pratiquée qui montre l'existence de deux lésions segmentaires pour trente deux glomérules avec quelques travées de fibrose interstitielle, une endartérite discrète.

Une cavographie permet d'éliminer l'hypothèse d'une thrombose veineuse rénale.

Une corticothérapie à fortes doses est entreprise (cortancyl 1,5 mg/kg) et est poursuivie pendant un mois, suivie de doses plus faibles pendant six mois.

Le malade est en rémission complète après trois mois de traitement. Celui-ci doit être interrompu devant l'apparition d'un syndrome de Cushing.

En février 1967 Une rechute clinique et biologique entraîne une nouvelle hospitalisation.

En mars 1967

Protéinurie 15 g/24h	Protidémie 32 g/l
Alb. 32% Gl. 1 5 2 28 20 15	
Lipémie 10g/l	Hématurie 140 000

Azotémie 75 cg

Clearance de l'urée 40 ml/mn

Une deuxième biopsie rénale est pratiquée qui montre deux petites lésions segmentaires et un pain à cacheter pour trente et un glomérules, une zone de fibrose tubulo-interstitielle, une endartérite discrète.

Une nouvelle cure de cortancyl à fortes doses est suivie pendant neuf mois associée pendant quinze jours à un traitement par Purinethol 1 mg/kg

Après quatre mois de traitement, début de la rémission qui est totale six mois après le début de la corticothérapie.

La fonction rénale est normale. La tension artérielle également.

Le malade est vu pour la dernière fois en septembre 1968, après un an de rémission complète.

En résumé :

Syndrôme néphrotique apparu à 28 ans ayant évolué par poussées vers la rémission complète.

Observation 18 : B. Norbert né en 1939

Aucun antécédent notable. Protéinurie nulle en 1954

En janvier 1960 Apparition d'œdèmes des membres inférieurs entraînant une recherche de protéinurie qui est positive.

Le malade est hospitalisé à Abidjan. Il est alors traité par Dectancyl 3mg/jr pendant trois mois ce qui entraîne une disparition des œdèmes et de la protéinurie

En 1961 une nouvelle poussée œdémateuse accompagnée d'une protéinurie positive est traitée par Triamcinolone (dose et durée inconnues)

De 1963 à 1966 Nous ne connaissons pas l'histoire clinique de ce malade.

En mars 1968 réapparition d'œdèmes avec protéinurie à 17 g/l

En juin 1968 le malade est hospitalisé dans le service

Protéinurie 14 g/24h	Protidémie 37 g/l
Alb. 12% Gl. 1 11 2 38	27 12
Lipémie 24 g/l	Hématurie 100 000

Les œdèmes sont alors généralisés réalisant un anasarque et s'accompagnant de douleurs abdominales.

La fonction rénale est diminuée de façon importante : azotémie 120 cg, clearance de l'urée 14 ml/mn. La pression artérielle est normale.

Une biopsie rénale est pratiquée qui montre une petite lésion segmentaire pour treize glomérules avec de très importantes lésions tubulo-interstitielles ; pas de lésions vasculaires.

Une corticothérapie à fortes doses est entreprise et poursuivie pendant quatre mois ; des doses plus faibles sont données pendant quatre autres mois.

~~La rémission apparaît après un mois de traitement.~~

La rémission apparaît après un mois de traitement.

Le chloraminophène est associé à la corticothérapie à doses faibles puis donné isolément jusqu'en 1969, date à laquelle est pratiquée une intervention pour péritonite.

A cette date, seule persiste une protéinurie minime isolée.

Le malade est vu pour la dernière fois en février 1970. Il est en rémission complète. La fonction rénale et la pression artérielle sont normales.

En résumé : Syndrôme néphrotique apparu à 21 ans ayant évolué par poussées vers la rémission mais on ne peut parler de guérison, le recul étant trop bref.

Observation 19 KL. Samuel né en 1948

Bien portant jusqu'en 1966

En août 1966 apparition d'oedèmes des membres inférieurs survenant quelques jours après une angine. Le malade est hospitalisé à Jérusalem où l'on met en évidence un syndrome néphrotique typique.

Une biopsie rénale pratiquée montre des glomérules normaux (mais nous n'avons pu voir cette lame).

Une corticothérapie à la dose de 0,7 mg/kg est alors entreprise et poursuivie pendant un an et deux mois sans résultat.

En octobre 1967 le malade est hospitalisé à Strasbourg

A cette date, on note :

Protéinurie de 12g/L

Protidémie 31g/l

Lipémie inconnue

Il existe une glycosurie et un faciès cushingoïde qui font interrompre le traitement.

Par ailleurs, la tension artérielle et la fonction rénale sont normales.

En décembre 1968 le malade est hospitalisé dans le service. Il n'a eu aucune rémission biologique de son syndrome néphrotique, et depuis juin 1968 il existe une baisse progressive de la fonction rénale. L'azotémie est passée de 41 cg à 80 cg, la clearance est de 16 ml/mn et la clearance de la créatinine 28 ml/mn. Il n'y a pas de retentissement vasculaire. Les examens biologiques montrent :

Protéinurie 5 g/24h

Protidémie 57g/l

Alb. 27% Gl. $\frac{1}{1}$ 5 $\frac{2}{2}$ 40 17 11

Lipémie 15 g

Hématurie 30 000 H/mn

La biopsie rénale montre l'existence de lésions segmentaires sur le tiers des glomérules, une atrophie importante des tubes dans un interstitium fibreux, une atteinte discrète des vaisseaux.

Le malade est jugé corticorésistant, seul est entrepris un traitement symptomatique.

En résumé :

Syndrome néphrotique apparu à 18 ans n'ayant jamais connu de rémission en deux ans et quatre mois d'évolution et évoluant vers l'insuffisance rénale malgré une corticothérapie prolongée.

Observation 20 L. FERHAT né en 1935

Bien portant jusqu'en 1961. A cette époque on découvre une protéinurie importante à l'occasion d'oedèmes des chevilles et de la face mais ce malade faisait la grève de la faim depuis quinze jours.

En juillet 1963 Nouvel épisode oedémateux qui fait pratiquer des examens biologiques qui montrent :

Protéinurie 8 g/24h

Protidémie 63 g/l Alb. 47% Gl. 1 4 2¹¹ 15 22

Lipémie 10g/l

Pas d'hématurie

La fonction rénale est normale, azotémie 40 cg, clearance de l'urée 60 ml/mn élimination de la PSP 61% à la 70e minute, pression artérielle normale.

Le malade est hospitalisé pour une biopsie rénale qui montre l'existence de hyalinose segmentaire sur 60% des glomérules s'accompagnant de lésions tubulo-interstitielles en travées et d'une artériolosclérose.

Aucun traitement corticoïde n'est entrepris.

En novembre 1963 le syndrome néphrotique est inchangé. Un traitement par Plaquenil est suivi pendant trois semaines.

Un an plus tard, en octobre 1964, il n'existe aucune amélioration : Protéinurie 4,4 g/24h, pas d'altération de la fonction rénale, azotémie 42 cg, clearance de l'urée 50 ml/mn

D'octobre 1964 à janvier 1968 nous n'avons aucune nouvelle de ce malade qui aurait fait une rémission partielle en dehors de tout traitement.

En janvier 1968 Il est hospitalisé à Cochin dans le service du Professeur LAROCHE pour une nouvelle poussée oedémateuse.

A cette date, il existe un syndrome néphrotique biologique franc.

Protéinurie 5 g/24h

Protidémie 47 g/l

Alb. 40% Gl. 2 19%

Lipémie 8 g/l

Pas d'hématurie

Fonction rénale normale

Azotémie 30 og

Clearance de l'urée 51 ml/mn

Un traitement par chloraminophène est suivi pendant deux mois dont on ne connaît pas le résultat.

En novembre 1969 Nouvelle poussée oedémateuse, nouvelle hospitalisation à Cochin. Le syndrome néphrotique est franc avec une protéinurie de 4 g/24h et, pour la première fois une fonction rénale un peu diminuée.

Azotémie 50 cg Clearance 60 ml/mn

Créatinine 14 mg Clearance 56 ml/mn

Aucun retentissement vasculaire.

Une deuxième biopsie est pratiquée qui montre sur huit glomérules deux lésions de hyalinose segmentaire et un glomérule scléreux, des lésions tubulo-interstitielles de dégénérescence, une lésion d'artériolosclérose.

Un nouveau traitement par Chloraminophène (0,2 mg/kg) est entrepris.

Quatre semaines après le début seule persiste une protéinurie 1g/24h.

Le malade n'a pas été revu depuis.

EN RESUME :

Syndrôme néphrotique apparu à 28 ans ayant évolué par poussées entrecoupées de rémission partielle pendant six ans $\frac{1}{2}$.

Observation 21 J. L. né en 1927

Pas d'antécédents notables en dehors d'épisodes fréquents de rhinopharyngite.
Protéinurie négative de 1951 à 1956.

En novembre 1957 le malade est hospitalisé à Tenon à l'occasion d'une poussée oedémateuse s'accompagnant de troubles digestifs et d'une asthénie.

Il existe alors :

Protéinurie 4 à 7 g/24h	Protidémie 35 g/l
Lipémie 10g/l	
Fonction rénale normale	
Tension artérielle normale	

Une cure de cortancyl à la dose de 0,6 mg/kg est poursuivie pendant un mois et continuée à doses plus faibles encore un mois.

En février 1958 Il n'existe aucune amélioration.

Nouvelle hospitalisation.

La corticothérapie est reprise à doses plus fortes 1,5 mg/kg sans qu'apparaisse d'amélioration. En effet, en mai 1958, hospitalisation dans le service avec :

Protéinurie 13 g/24h	
Protidémie 41 g/l avec hypoalbuminurie et Gl. α_2 élevées	
Lipémie 14 g/l	Hématurie 150 000
Fonction rénale normale	Azotémie 22 cg
Clearance de l'urée 60 ml/mn	

Une biopsie rénale est pratiquée en juin 1958 et montre l'existence de deux lésions segmentaires et deux glomérules fibreux sur quatorze glomérules avec des lésions tubulo-interstitielles discrètes. Pas de lésions vasculaires.

Aucun nouveau traitement n'est entrepris et de 1958 à 1963, le syndrome néphrotique biologique persiste inchangé.

En juin 1963 une nouvelle apparition d'oedèmes rapidement généralisés réalise un anasarque entraînant l'hospitalisation en août 1963

Protéinurie 5 g/24h	Protidémie 34 g/l
Alb. 20% Gl. α_1 11 α_2 34 β 17 γ 17	
Lipémie 7,5 g/l	Hématurie 97 000

La fonction rénale est normale.

Une troisième cure de cortancyl est mise en route 0,6 mg/kg mais l'apparition d'une haute tension artérielle au dixième jour fait interrompre le traitement.

Jusqu'en juin 1964 le syndrome néphrotique demeure inchangé avec pour seul traitement du Plaquenil.

A cette date, nouvel anasarque, nouvelle hospitalisation

Protéinurie 6 g/24h

Protidémie 34g/l

Hématurie 22 000

Un traitement immunosuppresseur par Chloraminophène et Purinethol (1,5 mg/kg) associé à 20 mg de Cortancyl (0,2 mg/kg) doit être interrompu après vingt jours devant l'apparition d'une leucopenie.

En novembre 1964 : pour la première fois, les examens biologiques montrent une nette diminution de la fonction rénale

Azotémie 70 cg, clearance de l'urée 20 ml/mn, sans retentissement vasculaire.

Ce syndrome néphrotique s'accompagne désormais d'une insuffisance rénale qui va évoluer vers la mort par anurie en mai 1966.

En résumé :

Syndrome néphrotique apparu à 30 ans ayant évolué sans rémission vers l'insuffisance rénale majeure en neuf ans.

Observation 22 G. Jeanne née en 1902

Pas d'antécédents particuliers jusqu'en 1966.

En 1965 une recherche de protéinurie est négative.

En septembre 1966 à l'âge de 64 ans, l'apparition pour la première fois d'œdèmes des chevilles et des apuïères s'accompagnant de :

Protéinurie 3,6 g/24h	Protidémie 51 g/l
Alb. 40% Gl. 1 5 2 15 17 20	
Lipémie 10g/l	Hématurie 74 000 H/mn
Fonction rénale abaissée	Azotémie 45 cg
Clearance de l'urée 33 ml/mn	
Créatinine 13 mg avec cléarence 80 ml/mn	
Pression artérielle normale.	

Une biopsie rénale pratiquée un mois après l'apparition du syndrome néphrotique montre l'existence de lésions segmentaires sur 10% des glomérules, une atteinte tubulo-interstitielle modérée, une discrète endartérite.

Une corticothérapie à fortes doses est aussitôt entreprise mais après quinze jours de traitement l'état rénal s'est aggravé ; aussi, le traitement est interrompu.

En janvier 1967 le syndrome néphrotique est inchangé, il existe de plus une infection urinaire.

La fonction rénale est très diminuée, azotémie 163 cg, créatinémie 51 mg et s'accompagne d'une hypertension à 18/12

En mars 1967 une cure de Purinethol est entreprise (1 mg/kg) mais ne peut être poursuivie au-delà de quinze jours en raison de l'existence d'une leucopénie.

La malade meurt en amurie le 30 avril 1967 après une nouvelle aggravation de son insuffisance rénale et une crise douloureuse abdominale.

L'autopsie montre : 1°) l'existence d'une pancréatite hémorragique
2°) une atteinte tubulo-interstitielle aiguë
3°) des lésions glomérulaires de hyalinose segmentaire sur :
10 % des glomérules qui ne peuvent expliquer le décès rapide de cette malade après sept mois d'évolution d'un syndrome néphrotique.

B I B L I O G R A P H I E

- 1) ABRAMOWICZ M et Coll.
Controlled trial of azothioprine in children with nephrotic syndrome
The Lancet (1970)
- 2) ADAMS D., GORDON A., MAXWELL M.
Azothioprine treatment of immunological renal disease
J.A.M.A. 1967, 199, 459
- 3) ANTOINE B., SYMVOULIDIS A., MONTERA H.
Stabilité évolutive et diversité histologique des protéinuries permanentes et isolées
Act. Nephro. 1966 - 273
- 4) BARIETY J., LAGRUE G., SAMARCQ P., LUBETZKI Y., MILLIEZ P.
Les syndrômes néphrotiques récidivants
Sem. Hôp. Paris 1964 - 40 - 14 15
- 5) BARIETY J.
Les syndrômes néphrotiques. Etude anatomo-clinique et thérapeutique des syndrômes néphrotiques primitifs. Etude expérimentale
Thèse 1964 - 679
- 6) BARIETY J., LAGRUE G., FRITEL D., MILLIEZ P.
Les agents alkylants et les antimétabolites dans les glomérulopathies. Résultats en fonction du type histologique
Bull. Mem. Soc. Med. Hôp. Paris 1966 1117 - 963
- 7) BARIETY J.
Les syndrômes Néphrotiques
R. du Prat. 1967
- 8) BERGER J., MONTERA H., HINGLAIS N.
Comment évoluent les lésions rénales des malades atteints de syndrome néphrotique
Act. Nephro. 1966

- 8 bis) BERGER J.
Applications de l'immunofluorescence
Act. Nephro. 1967
- 9) BERGER J., YANEVA H., HINGLAIS N.
Glomérulo-néphrites focales
Act Nephro. 1969
- 10) BLAINÉY J. D., HARDWICKE I., LANNIGAN R.
Focal glomerulo-nephritis
E. L. Becker Structural Basis of renal disease
New York 1968
- 11) BLACH DAK, ROSE G., BREWER D. B.
Controlled trial of Prednisone in adults patients with the nephrotic syndrome
B. Med. J. 1970 (8)
- 12) BOUËSSOU H., DURROUX R., RAKOTONDRAINIBE A., FAMILIADES J.
Le glomérule rénal cortisonique en microscopie optique et électronique. Etude expérimentale
Path. Bio. 1966 - 14 - 189
- 13) CHURG J. GRISHMAN E., GOLDSTEIN M. H., YUNIS S. L.
Idiopathic nephrotic syndrome in adults : a study and classification based on renal biopsies
New England Journal Med. 1965 - 272-165
- 14) CHURG J. and GRISHMAN E.
Subacute glomerulonephritis
An. J. Path. 1959., 35., 25 45
- 15) DUCROT H., JUNGERS et Coll.
Les syndrômes néphrotiques primitifs de l'adulte
XXXIV Congrès français de médecine - MASSON 1963
- 16) DUCROT H., TSOMI C., JUNGERS P., MONTERA H., HINGLAIS N., GIROMINI M.
Etude anatomoclinique des G. E. M.

- 17) DUFFY J.L., CINQUE T., GRISHMAN E., CHURG J.
Intra glomerular fibrin, Platelet agregation and subendothelial deposits in lipid nephrosis
J. of Clinical Invest. 1970 -49
- 18) ERICSSON J.L.E., and ANDRES G. A.
Electron microscopic studies on the development of the glomerular lesions in aminonucleoside nephrosis
Am. J. Path. 1961 - 39 - 643 - 663
- 19) FRIES D., BRUNAT N., FRANCOIS B., TRAEGER
Resultats de la corticothérapie dans les syndrômes néphrotiques primitifs de l'adulte
J. Urol. Nephrol. 1965 - 71 - 714
- 20) GALLE P., HINGLAIS N., MONTERA H., HAMBURGER J.
Apport de la microscopie electronique à la connaissance des syndrômes néphrotiques
Path. et Biol. 10 - 645 - 1962
- 21) GUBLER M. Cl.
Thèse 1969 - Lésions glomérulaires focales des syndrômes néphrotiques idiopathiques de l'enfant
- 22) GOTZE H., MAC GAUGHEY W. J., WOMERSLEY R.A.
Steroids in traitement of the nephrotic syndrome in adults
B. Med. J. 1964 5379 - 351
- 23) HABIB R., MICHELSEN P., MONTERA H., HINGLAIS N., GALLE P., HAMBURGER J.
Clinical microscopic and electron microscope data in the nephrotic syndrome of unknown origine
Ciba fund. symp. on renal disease 1961
- 24) HAMBURGER J. et Coll.
Néphrologie
Ed. Med. Flammarion 1966

- 25) HAYSLETT J. and Coll.
Progression of lipid nephrosis to renal insufficiency
New England Journal of Medicine 1964 July 24
- 26) HEPSTINSTALL R.H., JOKES A.M.
Focal Glomerulonephritis a study based on renal biopsies
Quart. J. med. 1959 - 28 - 329
- 27) HEPTINSTALL R. H.
In "Pathology of the Kidney"
J et A Churchill LTD ed. London 1966 (275- 286)
- 27 bis) HINGLAIS N., GUYADER F.,
Le syndrome néphrotique avec lésions glomérulaires de hyalinose segmentaire et focale - Etude au microscope électronique
A paraître
- 28) JENSEN H., et JENSEN E
Steroid treatment of the nephrotic syndrome in adults
Act. Med. Scand. 1967 - 182 - 741
- 29) KLEINKNECHT Cl.
Les syndromes néphrotiques idiopathiques de l'enfant
Thèse 1969
- 30) LAGRUE G. , BARIETY J., MILLIEZ P.
Moutardes azotées et antimétabolites dans le traitement des syndromes néphrotiques et de certaines néphropathies glomérulaires
Act. Nephrol. 1964
- 31) LAGRUE G., BARIETY J., MILLIEZ P.
Chimiothérapie immunodépressive des syndromes néphrotiques
Presse médicale 1967 à (-35 1773 - 1779
- 32) LAGRUE G., BARIETY J., HELPEM B., MILLIEZ P.
Les immunosuppresseurs en néphrologie
Presse médicale 1967 - 75-35 1779

- 33) MAC DONALD M.K. et RUCHLEY V.A.
Electron microscopy of the kidney in the nephrotic syndrome
Proced. R. Soc. Med. 1966 59 - 515
- 34) MAC GOVERN V.J.
Focal sclerosing glomerulonephritis
Bull. Postgrad. Com. Med. Sydney 1964 20 - 116
- 35) MAC GOVERN V.J.
Persistent nephrotic syndrome : a renal biopsy study
Aust. Ann. Med. 1964 13 - 306
- 36) MEPIEL P., TRAEGER S., MOREAU G., SUC J.H., FRIEDS D., PUTOIS J., CONTE M.
Biopsies rénales des syndromes néphrotiques de l'adulte.
XXXIV Congrès français de Médecine Masson 1963
- 37) MICHON P., MARCAN A., HURIET C., GAUCHER P.
Etude critique des signes cliniques et biologiques du syndrome néphrotique de l'adulte.
XXXIV Congrès français de Médecine - Masson 1963
- 38) MONTGRIEFF M.W., WHITE R.H.R., OGG C.J., CAMERON J.S.
Cyclophosphamide therapy in the nephrotic syndrome in childhood
Br. Med. J. 1969
- 39) MOVAT H.Z., MAC GOVERN V.J. and STEINER J.W.
Studies of nephrotic nephritis
Am. J. Clin. Path. 1961 - 36 - 306 - 321
- 40) NESSON H. R., SPROUL L.E., REHMAN and SCHWARTZ
Adrenal stéroïds in treatment of idiopathic nephrotic syndrome in adults
Am. Int. Med. 1963 - 58 - 268 - 277
- 41) OPPEINHEIMER E. H. ESTWRLY J. R.
Glomerular lésions in the nephrotic syndrome and their relation to cortisone therapy

- 42) RICH
"Renal Biopsy"
Ciba Fond. Symp. 1962 - 101
- 43) RICH
A hitherto undescribed vulnerability of the juxta-medullary glomeruli in the
lipoid nephrosis.
Bull John's Hopkins Hosp. 1957 (100-173)
- 44) ROYER P., HABIB R., MATHIEU H.
Le syndrome néphrotique de l'enfant
XXXIV Congrès français de médecine masson 1963
- 45) ROYER P., HABIB R., MATHIEU H.
Traitement des syndromes néphrotiques de l'enfant. Problème de néphrologie infantile
Paris 1963 - ed. Med. Flammarion Paris
- 46) SHEARN M.A., TU W.H., PIEL C.F.
Recurrent nephrotic syndrome
Arch. Inter. Med. 1964 - 114 - 525
- 47) WHITE R.H.R., GLASGOW E.F., MILLS R.J.
Clinico pathological study of nephrotic syndrome in childhood
Lancet 1970

